

**Einfluß des Flowmodus und der Dauer der
extrakorporalen Zirkulation auf Translokation von
Endotoxin aus dem Intestinaltrakt und Zytokinbildung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Jutta Wendling
aus Lich

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I
Leiter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns

Bereich Klinische Pathophysiologie und Experimentelle Medizin
Leiter: Prof. Dr. med. H. Neuhof

und

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie,
Anästhesiologie und Urologie
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Leiter: Prof. Dr. med. F. W. Hehrlein

des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Neuhof

Gutachter: PD Dr. med. T. Menges

Tag der Disputation: 15.10.2002

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|------------|
| INHALTSVERZEICHNIS | I |
| ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS..... | II |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | III |
| 1. EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1. Historisches..... | 1 |
| 1.2. Thematische Einleitung und Fragestellung | 3 |
| 2. METHODIK | 9 |
| 2.1. PATIENTENGUT | 9 |
| 2.2. NARKOSE..... | 11 |
| 2.3. HERZ-LUNGEN-MASCHINE | 13 |
| 2.3.1. Perfusionsmodelle | 13 |
| 2.3.2. Extrakorporale Zirkulation..... | 15 |
| 2.3.3. Weitere Komponenten der Herz-Lungen-Maschine..... | 16 |
| 2.3.4. Standardfüllung der Herz-Lungen-Maschine | 16 |
| 2.4. OPERATIVES VORGEHEN | 17 |
| 2.5. LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN | 19 |
| 2.5.1. Abnahmesysteme | 19 |
| 2.5.2. Abnahmezeitpunkte | 19 |
| 2.5.3. Labormethoden | 20 |
| 2.5.3.1. Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) Coatest® | 20 |
| 2.5.3.2. Test zur Bestimmung von Interleukin 6 und 8 im Plasma | 21 |
| 2.5.3.3. Quantitative Mikrobiologie | 22 |
| 2.6. STATISTIK | 22 |
| 3. ERGEBNISSE | 24 |
| 3.1. PATIENTENKOLLEKTIV | 24 |
| 3.2. PULSATILER PERFUSIONSMODUS | 28 |
| 3.3. LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN | 29 |
| 3.3.1. Endotoxin..... | 29 |
| 3.3.2. Bakterienkulturen..... | 31 |
| 3.3.3. Zytokine..... | 32 |
| 3.3.4. Endotoxin und Zytokinbildung..... | 37 |
| 4. DISKUSSION | 38 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 49 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 51 |
| 7. ANHANG..... | 65 |
| 8. DANKSAGUNGEN | 71 |
| 9. LEBENS LAUF | 72 |

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| Abb. 1: Schematische Darstellung der Entzündungsreaktion als Folge der extrakorporalen Zirkulation..... | 4 |
| Abb. 2: Perfusionsmodell A..... | 13 |
| Abb. 3: Perfusionsmodell B..... | 14 |
| Abb. 4: Perspektivische Ansicht des Stöckert S 3 Systems..... | 15 |
| Abb. 5: Verhalten des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruckes im pulsatilem Perfusionsmodus verglichen mit dem arteriellen Mitteldruck während nicht-pulsatiler Perfusion..... | 28 |
| Abb. 6: Verhalten der Endotoxinplasmakonzentrationen während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) unter pulsatilem und nicht-pulsatilem Perfusionsmodus..... | 30 |
| Abb. 7: Verhalten der Endotoxinplasmakonzentrationen während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) bei Patienten mit Bypasszeiten von mehr oder weniger als 97 Minuten..... | 31 |
| Abb. 8: Verhalten der Interleukin 6-Plasmakonzentration während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) bei Patienten mit Bypasszeiten von mehr oder weniger als 97 Minuten..... | 33 |
| Abb. 9: Verhalten der Interleukin 6-Plasmakonzentrationen während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) unter pulsatilem oder nicht-pulsatilem Perfusionsmodus... | 34 |
| Abb. 10: Verhalten der Interleukin 8-Plasmakonzentration während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) bei Patienten mit Bypasszeiten von mehr oder weniger als 97 Minuten..... | 36 |
| Abb. 11: Verhalten der Interleukin 8-Plasmakonzentrationen während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) unter pulsatilem oder nicht-pulsatilem Perfusionsmodus... | 37 |

| | |
|--|-----------|
| Tab. 1: Patienten- und Perfusionsdaten I..... | 24 |
| Tab. 2: Patienten- und Perfusionsdaten II..... | 25 |
| Tab. 3: Verteilung der Erkrankungen der 48 Studienpatienten mit Interleukinbestimmung..... | 25 |
| Tab. 4: Verteilung der Erkrankungen der 30 Patienten mit Endotoxinbestimmung..... | 26 |
| Tab. 5: Verteilung der Anzahl der Bypässe und Art der Klappen- implantate der 48 Patienten mit Interleukinbestimmung.... | 26 |
| Tab. 6: Verteilung der Anzahl der Bypässe und Art der Klappen- implantate der 30 Patienten mit Endotoxinbestimmung..... | 27 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-------|---|
| ACB | aortocoronarer Bypass |
| EDTA | ethylene diamine tetraacetic acid (Äthylendiamintetraessigsäure) |
| EKZ | extrakorporale Zirkulation |
| ELISA | enzyme-linked immuno sorbent assay (Enzymimmunoassay) |
| ET | Endotoxin |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| Ig | Immunglobulin |
| IL | Interleukin |
| KG | Körpergewicht |
| KOF | Körperoberfläche |
| LAL | Limulus amoebocyte lysate |
| LPS | Lipopolysaccharid |
| MOF | multiple organ failure (multiples Organversagen) |
| LVEDP | linksventrikulärer enddiastolischer Druck |
| NLA | Neuroleptanalgesie |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| RES | Retikuloendotheliales System |
| PEEP | positiver endexpiratorischer Druck |
| pNA | para Nitro-Anilin |
| PVC | Polyvinylchlorid |
| SE | Standard error (Standardfehler) |
| SIRS | systemic inflammatory response syndrome |
| ZVD | zentralvenöser Druck |

1. EINLEITUNG

1.1. Historisches

Die klinische Einführung der extrakorporalen Zirkulation im Jahre 1953 gilt als ein entscheidender Durchbruch der Herzchirurgie. Die extrakorporale Zirkulation gestattete von nun an das Operieren am aus dem Kreislauf ausgeschalteten und nach Bedarf stillgelegten Herzen, dessen Pumpleistung nach Ableitung des gesamten Blutes von einer Maschine bestritten wurde, die gleichzeitig auch die Atmungsfunktion der Lunge übernahm.

Schon 1937 berichtete GIBBON über seinen erfolgreichen Versuch, im Tierexperiment durch den Einsatz von Pumpen und einem Oxygenator einen kardiopulmonalen Bypass konzipiert zu haben. Sein Ziel war es, eine Methode zu entwickeln, die Lungenembolie sicherer behandeln zu können, und es gelang ihm mit Hilfe seiner Konstruktion, die Pulmonalarterie für die Dauer von 25 Minuten abzuklemmen [19].

Ende 1953 war es wiederum GIBBON, dem der erste erfolgreiche Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine am Menschen gelang, als er einen Vorhofseptumdefekt im extrakorporalen Kreislauf korrigieren konnte [20].

KIRKLIN et al. modifizierten den von Gibbon vorgestellten Pump-oxygenator und konstruierten eine Herz-Lungen-Maschine, mit der es möglich war, die Perfusion mit einer dem normalen Herz-Zeit-Volumen angenäherten Flußrate aufrechtzuerhalten. Über die äußerst erfolgreichen Ergebnisse bei Eingriffen am Menschen berichteten sie 1956 [33].

In Deutschland wurden die ersten erfolgreichen Eingriffe mittels Herz-Lungen-Maschine 1958 durch ZENKER et al. vorgenommen [86]. Heute werden praktisch alle Operationen am Herzen mit Hilfe

der extrakorporalen Zirkulation, deren Entwicklung als Meilenstein der modernen Herzchirurgie angesehen werden kann, durchgeführt.

Um eine Ganzkörperperfusion zu ermöglichen, mußten leistungsfähige Pumpen entwickelt werden. Die von DALE und SCHUSTER 1928 konstruierte Pumpe [11], die die physiologische Pulskurve imitierte und somit einen pulsatilen Fluß erzeugte, wurde modifiziert und bei fast allen frühen Ganzkörperperfusionsen eingesetzt. Bis 1955 kamen vereinzelt hochentwickelte Pumpen dieses Typs zur Anwendung, ihre sehr komplexe Technologie bewirkte jedoch, daß die einfacher handhabbaren okklusiven Rollerpumpen immer häufiger verwendet wurden. Diese Pumpentypen gehen auf Pumpen zurück, die primär für die direkte Bluttransfusion konstruiert und in Frankreich nach HENRY und JOUVELET, in den USA nach DE BAKEY benannt worden waren [13, 23]. Sie erzeugten einen kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Fluß, der wie sich zeigte, für kurze Phasen im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation durchaus mit dem Leben vereinbar war.

Die einfachere Handhabung und Steuerbarkeit sowie die Zuverlässigkeit der bis zum heutigen Tag bevorzugten nicht-pulsatilen Rollerpumpe bewirkte, daß der pulsatile Perfusionsmodus zunehmend in den Hintergrund gedrängt wurde, obwohl bereits ab 1960 Veröffentlichungen erschienen, die sich mit möglichen nachteiligen Auswirkungen der nicht-pulsatilen Perfusion auf Hämodynamik, Organfunktion und Zellstoffwechsel beschäftigten. Unter anderem wurde aufgezeigt, daß die nicht-pulsatile Perfusion mit einer zunehmenden Gewebsazidose, einem Absinken des Sauerstoffverbrauchs und einer verminderten Glukoseaufnahme einhergeht, also vor allem eine Beeinträchtigung des Stoffwechsels nach sich zog, trotzdem konnte sich die pulsatile Perfusion im klinischen Routinebetrieb nicht durchsetzen [42, 43, 55].

1.2. Thematische Einleitung und Fragestellung

Traumata, Verbrennungen und auch größere operative Eingriffe ziehen bekanntermaßen eine systemische inflammatorische Reaktion nach sich, die dem Prozeß gleicht, der durch eine Infektion mit Bakterien, Pilzen oder Viren in einem Organismus ausgelöst werden kann. Auch die Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) im Rahmen von Eingriffen am offenen Herzen induziert eine komplexe Entzündungsreaktion [8, 10, 80, 81, 82], die durch zahlreiche Faktoren angestoßen wird. Zum einen kommt das Blut während der EKZ mit großen Fremdoberflächen in Kontakt und ist insgesamt unphysiologischen Bedingungen exponiert. Zum anderen führen materialunabhängig Faktoren, wie das chirurgische Trauma, die Ischämie und Reperfusion der Organe, die Veränderung der Körpertemperatur und auch die Endotoxintranslokation, zu einer Aktivierung zellulärer und humoraler Mediatorsysteme.

Neben der Aktivierung des Komplementsystems und der Leukozytenaktivierung verbunden mit deren Expression von Adhäsionsmolekülen steht vor allem die Freisetzung einer Vielzahl von Zytokinen im Vordergrund. Auch die Bildung diverser Substanzen, wie Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels, freie Radikale, Plättchenaktivierender Faktor (PAF), NO und Endothelin, spielen eine Rolle.

Während die beschriebene systemische inflammatorische Reaktion in der Regel ein kurzzeitiges, vorübergehendes Ereignis ist, das bald nach dem Eingriff wieder abklingt, so sind doch in manchen Fällen eben diese Veränderungen für das Auftreten postoperativer Komplikationen verantwortlich. Die angestoßene Entzündungskaskade kann Störungen der pulmonalen und renalen Organfunktion, Gerinnungsstörungen, neurologische Veränderungen und Einschränkungen der Leberfunktion nach sich ziehen und bis hin zum Multiorganversagen führen [80]. KIRKLIN berichtete schon früh über

diese Vorgänge und prägte den Begriff der "whole body inflammatory response" [34].

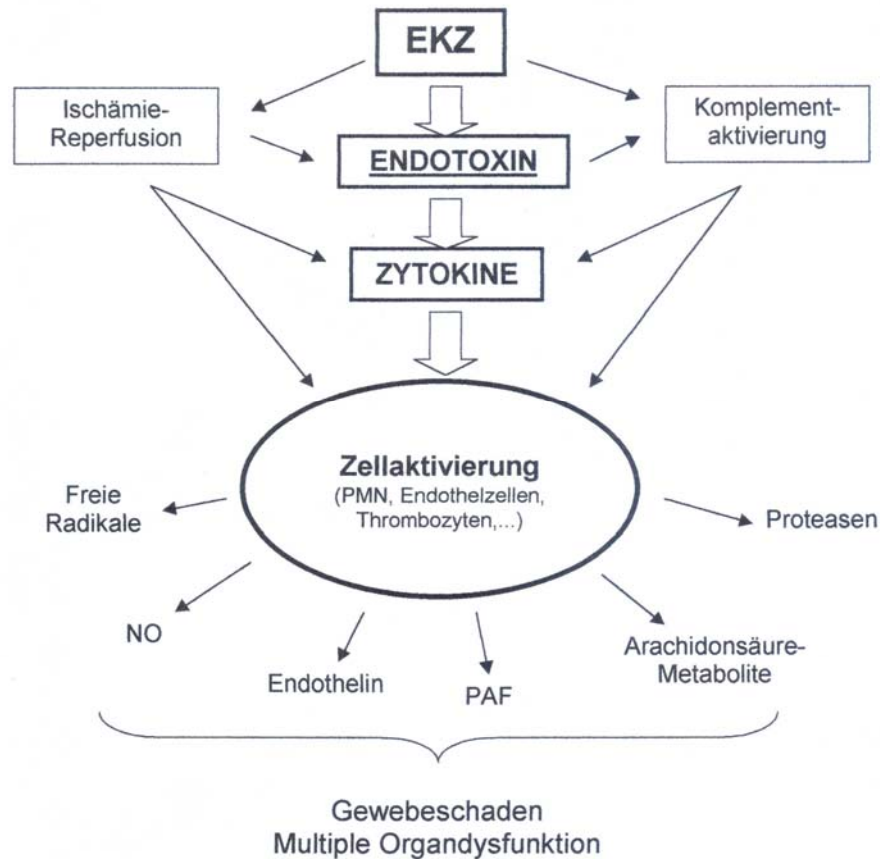


Abb. 1: Schematische Darstellung der Entzündungsreaktion als Folge der extrakorporalen Zirkulation, modifiziert nach WAN [80].

Eine wesentliche Rolle spielt in diesem Zusammenhang das Endotoxin, ein Lipopolysaccharid der Zellwand gramnegativer Bakterien. Seine Freisetzung hat mannigfaltige pathophysiologische Auswirkungen auf den menschlichen Organismus. In die systemische Zirkulation gelangtes Endotoxin aktiviert eine Vielzahl von Kaskadensystemen und verursacht unter anderem ein Ansteigen der Zytokinspiegel (u.a. Interleukin 6 und 8) im Blut [80,81]. Das Spektrum klinischer Syndrome reicht von Fieber bis hin zum septischen Schock [51].

Endotoxin ist in großen Mengen im Darmtrakt vorhanden, die Hauptquelle stellt die intestinale Flora dar. Unter physiologischen Bedingungen werden kleine Mengen an Endotoxin, die freigesetzt werden und den Pfortaderkreislauf erreichen, durch die Kupfferschen Sternzellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) der Leber entgiftet, so daß nur minimale Mengen in die systemische Zirkulation gelangen [68].

Unter pathologischen Umständen jedoch kann es zu einer relevanten systemischen Endotoxinämie kommen. Leberversagen oder eine Reduktion des Blutflusses im Splanchnikusgebiet, wie der experimentelle Verschuß der Arteria mesenterica superior zeigt [17], können solche Auslöser sein. Auch während der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einer Endotoxintranslokation aus dem Darmlumen in den großen Kreislauf [2, 67]. Zwei Pathomechanismen sind dafür ursächlich:

Bedingt durch die EKZ tritt eine Hypoperfusion und relative Ischämie im Splanchnicusgebiet auf, verursacht durch Kapillarverschluß und Öffnen von Shunts [73]. Eine ischämische Schädigung der Darmwand ist die Folge, aufgrund dessen die Darmbarriere ihre Funktion einbüßt, und das Austreten von intestinaler Flora und insbesondere von bakteriellen Produkten wie dem Endotoxin möglich wird.

Ebenso alteriert die EKZ die Funktionsfähigkeit des hepatischen RES [71]. Die Kupfferschen Sternzellen sind nicht mehr in der Lage, das in die portale Zirkulation freigesetzte Endotoxin zu eliminieren, so daß größere Mengen die systemische Zirkulation erreichen können und eine systemische Endotoxinämie auftritt.

Zytokine wirken als Signalsubstanzen der Immunregulation. Eine wichtige Untergruppe stellen die Interleukine dar, Regulatorproteine, welche vor allem der interzellulären Kommunikation dienen. Das

Hauptinteresse im Zusammenhang mit der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation gilt den Interleukinen 6 und 8.

Interleukin 6 wird von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen produziert (B- und T-Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Krebszellen). Es stellt eines der Schlüsselmediatoren der Körperabwehr und Immunantwort dar und spielt eine bedeutende Rolle bei der Akuten-Phase-Reaktion und der Hämatopoese. Antikörperbildung, T-Zellaktivierung und -differenzierung und Interleukin 2-Produktion werden durch Interleukin 6 beeinflusst, außerdem wirkt es als Hepatozyten-stimulierender Faktor: Durch Interleukin 6 kann die Synthese von Akute-Phase-Proteinen, wie das C-reaktive Protein in der Leber, induziert werden.

Interleukin 8 ist ein potenter chemotaktisch wirkender und leukozytenaktivierender Faktor. Es wird hauptsächlich von Makrophagen, T-Lymphozyten, Endothelzellen und neutrophilen Granulozyten gebildet und induziert die Expression der Adhäsionsmoleküle CD11 und CD 18, was zu einer Steigerung der Adhärenz von neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen führt [69].

Es ist bekannt, daß während kardiopulmonaler Bypassoperationen beide Substanzen stark ansteigen [81]. Bei der Sepsis korrelieren die Interleukinspiegel mit den Mortalitätsraten und werden deshalb vielfach als Marker des Ausmaßes der Entzündungsreaktion herangezogen [85]. Auch bei kardiochirurgischen Eingriffen spielen sie eine zentrale Rolle im inflammatorischen Geschehen [59,80].

Noch immer wird der Nutzen der als physiologischer betrachteten pulsatilen Perfusion kontrovers beurteilt. Zahlreiche Studien belegen die Überlegenheit des pulsatilen Perfusionsverfahrens gegenüber der herkömmlichen Methode, dem kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Flowmodus, der im klinischen Routinebetrieb in den meisten herzchirurgischen Zentren weiterhin bevorzugt wird.

So wurden unter anderem eine bessere myokardiale Funktion und eine niedrigere Morbidität und Mortalität [49, 52]) nach pulsatiler verglichen mit nicht-pulsatiler EKZ beschrieben, sowie niedrigere Katecholamin- [48, 75] und Lactatspiegel [12], eine verminderte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [54] und generell eine verminderte Ödembildung [78], was auf eine offensichtlich verbesserte Mikrozirkulation zurückgeführt wurde. Untersuchungen, die sich mit Stoffwechsel und Hämodynamik beschäftigten, zeigten, daß ein nicht-pulsatiler Fluß während extrakorporaler Zirkulation potentiell nachteilige Effekte auf Zellmetabolismus und Organfunktion hat [77].

Auf der anderen Seite können eine Reihe von Studien den tatsächlichen Vorteil der pulsatilen Perfusion nicht belegen [1, 21, 31, 39, 41, 70].

Die gastrointestinale Integrität und somit auch eine mögliche Endotoxintranslokation ist ganz wesentlich von einer adäquaten Gewebedurchblutung abhängig. Der Darm ist für ischämische Phasen, wie sie während extrakorporaler Zirkulation auftreten, sehr anfällig, was schnell zum Funktionsverlust der Schleimhautbarriere und zur Erhöhung der intestinalen Permeabilität führen kann. Frühere Untersuchungen haben aufgrund von Messungen des gastrointestinalen pHs eine deutliche Hypoxie und Reduktion des Blutflusses im Splanchnicusgebiet während extrakorporaler Zirkulation festgestellt [3,15]. Durch Anwendung eines pulsatilen Perfusionsverfahrens konnte der Abfall des pHs und die Entstehung einer intramukosalen Azidose vermindert [16] und die Inzidenz postoperativer gastrointestinaler Komplikation gesenkt werden [62].

Diese Studie soll klären, inwiefern der Perfusionsmodus Einfluß auf die für die systemisch inflammatorische Reaktion mitverantwortliche Endotoxintranslokation aus dem Intestinum in den systemischen Kreislauf und auf die Zytokinbildung nimmt.

Kann die pulsatile Perfusion während des kardiopulmonalen Bypasses die Darmdurchblutung so verbessern, daß dies in einer Reduktion des in die Zirkulation gelangenden Endotoxins meßbar wird? Ist die Zytokinbildung direkt abhängig vom Ausmaß und dem zeitlichen Verlauf der Endotoxinfreisetzung? Welchen Einfluß hat die Dauer der extrakorporalen Zirkulation?

2. METHODIK

2.1. Patientengut

Die Untersuchung wurde in der Zeit von Mai 1996 bis Oktober 1996 bei 50 Patienten an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie der Justus-Liebig-Universität durchgeführt.

Die Patienten wurden zwei Gruppen zugelost: Gruppe N bezeichnet die 25 Patienten, die den kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Flowmodus erhielten, Gruppe P diejenigen Patienten mit pulsatilem Perfusion.

Die Randomisierung erfolgte durch Losverfahren am Morgen des Operationstages. Die Randomisierungszahl wurde in numerischer Reihenfolge an die Patienten vergeben.

In die Studie aufgenommen wurden männliche wie weibliche Patienten mit den folgenden Diagnosen:

- Koronare Herzerkrankung
- Aortenvitium
- Mitralklappenkrankung
- Kombinationserkrankung

Ausschlusskriterien:

- Alter < 65 Jahre
- Körperoberfläche < 1,7 qm und > 2,2 qm
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50%
- Eingeschränkte Nierenfunktion, Kreatinin > 1,6 mg/dl
- Hirnschädigung (z.B.: Z. n. Apoplex)
- Hochgradige Karotisstenose
- Notfalleingriff

Alle Patienten wurden über die Teilnahme an der klinischen Studie, deren Methode und Ziel ausführlich aufgeklärt. Das Einverständnis wurde schriftlich eingeholt.

Die Ethikkommission erteilte der Studie ihre Zustimmung.

Text des Formblattes für die Einverständniserklärung des Patienten:

AUFKLÄRUNG

Über die Teilnahme an einer klinischen Studie

Sehr verehrte Patientin,

sehr geehrter Patient,

bei Ihnen soll wegen Ihrer Herzerkrankung eine Operation am offenen Herzen durchgeführt werden. Dies ist nur dadurch möglich, daß wir während der Korrektur am Herzen die Herz-Lungen-Maschine (HLM) einsetzen. Obwohl die Operationen mit modernsten Maschinen und nach den neuesten Erkenntnissen durchgeführt werden, versuchen wir die Eingriffe mit der HLM weiter zu verbessern. Dazu beabsichtigen wir zwei unterschiedliche Herz-Lungen-Maschinen-Typen, die beide zugelassen und erprobt sind, zu vergleichen. Die Maschinen unterscheiden sich hinsichtlich der Art des erzeugten Blutstromes, der entweder gleichmäßig (nicht-pulsatil) oder - wie normalerweise durch das Herz bewirkt - stoßweise (pulsatil) erzeugt wird. Dazu beabsichtigen wir, einige wenige zusätzliche Untersuchungen Ihres Blutes und Urines durchzuführen.

Wir bitten Sie, am Tag vor Ihrer Operation Ihren gesamten Urin von 7.00 h bis zum nächsten Morgen 7.00 h zu sammeln. Über die bei jeder größeren Operation eingeführte Magensonde möchten wir ohne Verletzung der Schleimhäute Ihre Magendurchblutung messen. Neben den Routinekontrollen wird Ihnen eine vergleichsweise kleine Menge Blut zusätzlich entnommen.

Weiterhin bitten wir Sie, vor und 7 Tage nach der Operation an einem kleinen Bleistift-Test teilzunehmen, wobei Sie lediglich in vorgegebene Kästchen Striche einzutragen brauchen.

Die bei der Studie erhaltenen Daten sollen bei vollständiger Anonymisierung publiziert werden.

Zur Durchführung der genannten Untersuchung bitten wir um Ihr Einverständnis. Sollten Sie sich nicht zu einer Beteiligung an der Untersuchung entschließen können, brauchen Sie keinerlei persönliche Nachteile zu befürchten. Natürlich sind wir zur Beantwortung verbleibender Fragen gerne bereit.

2.2. Narkose

Zur Prämedikation erhielten alle Patienten am Vorabend des Eingriffs neben ihrer üblichen Medikation 1-2 mg Flunitrazepam per os, am Operationstag wurden etwa 90 Minuten vor Narkoseeinleitung weitere 1-2 mg Flunitrazepam und 10-30 mg Morphin per os verabreicht.

Zur Narkoseeinleitung und -führung wurde Midazolam (Einleitungsdosis 0,1-0,2 mg/kg Körpergewicht (KG), weitere Dosierung bedarfsadaptiert), Sufentanil (Einleitungsdosis 0,75-1,0 µg/kg KG, Erhaltungsdosis 0,25 µg/kg KG) und Pancuroniumbromid (Einleitungsdosis 0,1 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 0,025 mg/kg KG) eingesetzt, was einer modifizierten Neuroleptanästhesie (NLA) entspricht. Zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe erhielten alle Patienten vor Operationsbeginn 1,5 g Cefuroxim i.v.

Die kontrollierte mechanische Beatmung erfolgte mit einer Sauerstoffkonzentration von 35% und 65% Lachgas (N₂O). Während der extrakorporalen Zirkulation wurde die Lunge mit Raumluft

(FIO₂: 0,21) unter Beibehaltung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) von +5 cm H₂O statisch insuffliert.

Um ein ausreichendes Monitoring während der Operation und der postoperativen Phase zu gewährleisten, wurden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- 1-2 peripher-venöse Zugänge für iv-Applikationen
- Einschwemmung eines zentral-venösen mehrlumigen Venenkatheters (Swan-Ganz-Katheter) über die Vena jugularis interna zur Messung von ZVD, Pulmonalarteriendruck und LVEDP in Wedgeposition
- Kanülierung der Arteria radialis zur kontinuierlichen Blutdruckmessung
- EKG-Überwachung
- Magensonde
- Blasenkatheter zur Kontrolle der Ausscheidung
- Rektale und ösophageale Temperatursonde

Die Patienten wurden nach Beendigung des Eingriffs unter kontrollierter Beatmung auf die Intensivstation verlegt, wo die Narkose abhängig vom Zustand der Herz- und Lungenfunktion langsam ausgeleitet wurde.

2.3. Herz-Lungen-Maschine

2.3.1. Perfusionsmodelle

Perfusionsmodell A (nicht-pulsatil)

Das venöse Blut wurde dem Patienten der Schwerkraft folgend entzogen und mittels einer Pumpe über einen Oxygenator in nicht-pulsatiler Weise in die Aorta gepumpt.

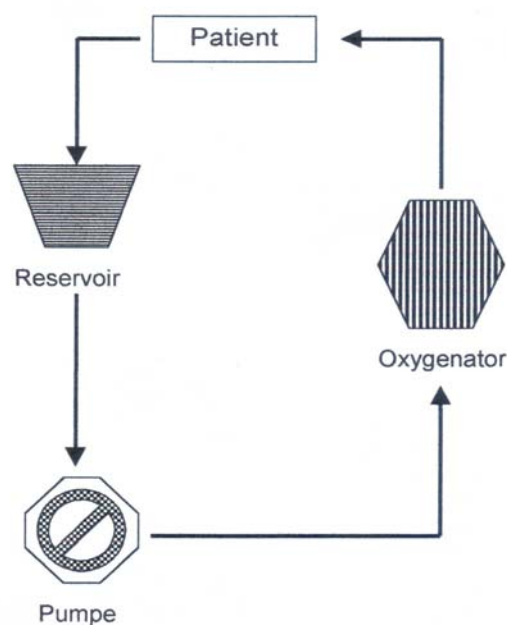


Abb. 2: Perfusionsmodell A

Perfusionsmodell B (pulsatil)

Die Gewinnung des venösen Blutes erfolgte wie im Modell A. Die erste Pumpe treibt das Blut nicht-pulsatil durch den Oxygenator. Danach wird das arterialisierte Blut in einem zweiten Reservoir gesammelt. Hier besteht die Möglichkeit, eventuelle Luftblasen, die beim Durchtritt durch den Oxygenator auftreten, zu eliminieren. Eine zweite Pumpe pumpt dann das sauerstoffreiche Blut pulsatil in die

Aorta des Patienten. Um eine möglichst ungedämpfte Pulsationswelle zu erhalten, wird die arterielle Kanüle groß (Außendurchmesser 8,0 mm) gewählt. Die Pumpenanordnung mit einer Pumpe vor und einer Pumpe hinter dem Oxygenator soll verhindern, daß die pulsatile Welle beim Durchtritt durch den Oxygenator gedämpft wird, ebenso kann man bei diesem Modell eine geringere Bluttraumatisierung und Blasenentstehung im Oxygenator erwarten.

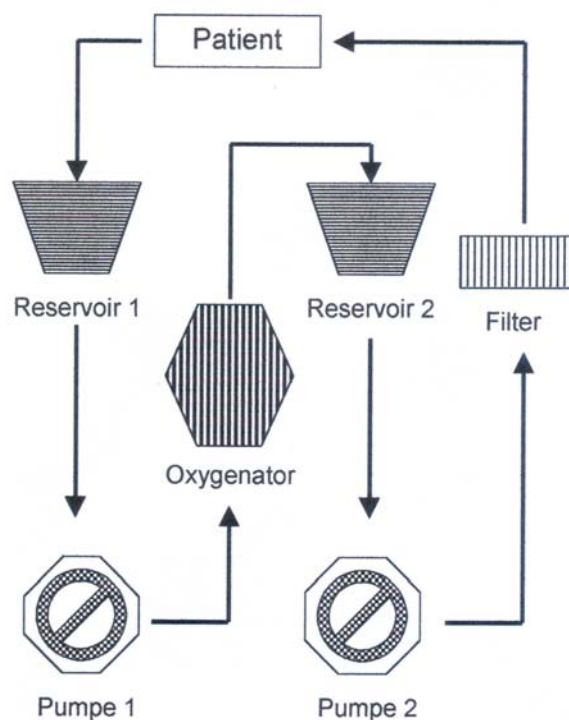


Abb. 3: Perfusionsmodell B

Die in dem obigen Modell beschriebenen apparativen Voraussetzungen sind in dem Perfusionssystem **Stöckert S3 System** (Stöckert Instrumente GmbH, München) verwirklicht. Diese Herz-Lungen-Maschine der dritten Generation ermöglicht es, während des totalen Bypasses mittels der Pulsatilen Steuerung **PFC**

von einem kontinuierlichem Betrieb auf einen pulsatilen Betrieb umzuschalten.

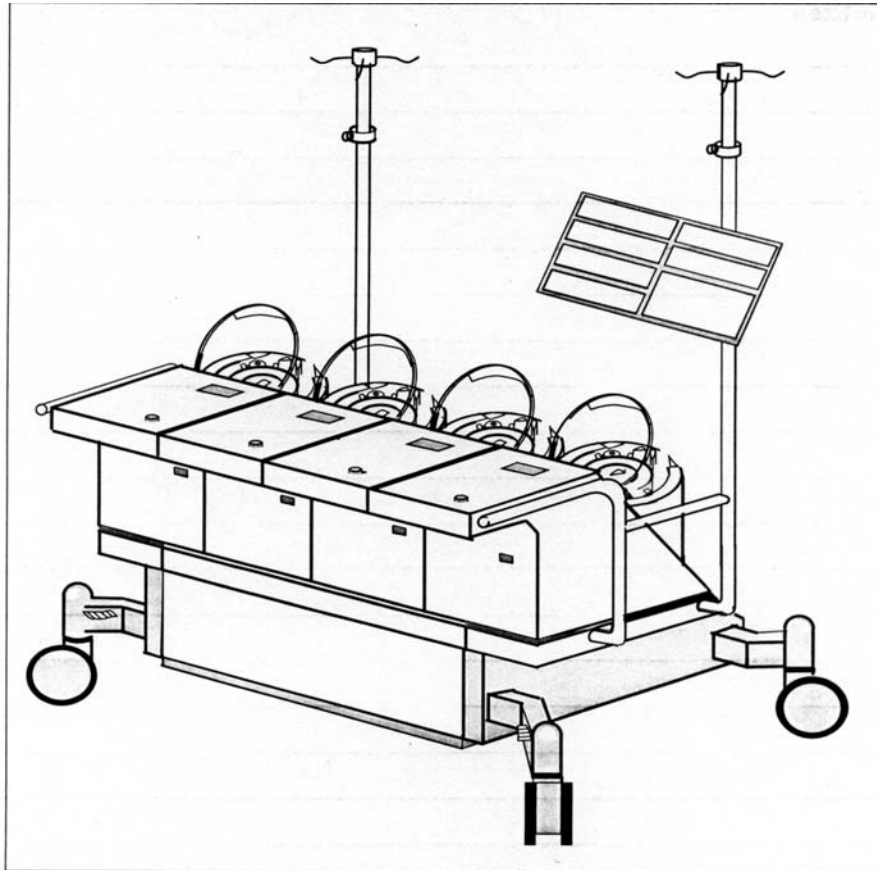


Abb. 4: Perspektivische Ansicht des Stöckert S 3 Systems

2.3.2. Extrakorporale Zirkulation

Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde im partiellen Bypass die Perfusion im herkömmlichen, kontinuierlichen Modus durchgeführt, solange noch effektive Herzaktionen bestanden. Während des totalen Bypasses kam entsprechend der Randomisierung bei 25 Patienten das pulsatile Perfusionsverfahren zur Anwendung. Sowohl unter nicht-pulsatiler als auch unter pulsatiler Perfusion wurde der errechnete Fluß von $2,4 \text{ l/min/m}^2 \text{ KOF}$ weitgehend konstant gehalten. Im pulsatilen Betrieb blieben die

Pumpfrequenz mit 70/min und das Verhältnis von effektiver Pumpzeit zur Gesamtlaufzeit mit 50%, sowie der Grundfluß mit 50% ebenfalls unverändert.

2.3.3. Weitere Komponenten der Herz-Lungen-Maschine

- PVC-Schlauchsystem (Sorin Biomedica, Düsseldorf)
- Pulsatiles Ergänzungsset (HMT, Fürstenfeldbruck)
- Hohlfasermembranoxygenator: Monolyth (Sorin Biomedica, Düsseldorf, Maxima plus (Medtronic, Düsseldorf)
- Arterielle Kanüle 8,0 mm Außendurchmesser für den pulsatilen Perfusionsmodus und 6,5 mm Außendurchmesser für den nicht-pulsatilen Perfusionsmodus (Stöckert Instr., München)
- Venöse Kanüle two-stage 40/32 F (Stöckert Instr., München)
- Normo-Hypothermie-Gerät, in S3 inklusiv (Stöckert Instr., München)

2.3.4. Standardfüllung der Herz-Lungen-Maschine

Das sogenannte Primingvolumen, ein standardisiertes Flüssigkeitsgemisch, mit dem das gesamte extrakorporale System gefüllt wurde, setzte sich aus folgenden Lösungen zusammen:

- 2000 ml Ringerlösung
- 250 ml Human Albumin
- 50 ml Natrium-Chlorid 10%
- 100 ml Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung
- 20 ml Inzolen-Infusionslösung
- 0,25 ml Heparin

Nach vollständiger Entlüftung aller Komponenten der Herz-Lungen-Maschine wurde als Sicherheitsmaßnahme eine einstündige Rezyklisation der Priminglösung im geschlossenen System vor Beginn der eigentlichen extrakorporalen Zirkulation vorgenommen.

2.4. Operatives Vorgehen

Im Falle einer aortokoronaren Revaskularisierung wurde während der Präparation und Entnahme der autologen V. saphena magna simultan die mediane Sternotomie durchgeführt. Hierauf erfolgte in geeigneten Fällen die Präparation der A. mammaria interna (A. thoracica interna). Nach Längssperikardiotomie und Anlage von Hochnähten wurden 300 IE Heparin-Natrium/kg Körpergewicht zur systemischen Antikoagulation intravenös appliziert (bei längerer Perfusionsdauer erfolgte eine weitere Heparin-gabe in der Höhe der halben Initialdosis). Zum arteriellen Anschluß der Herz-Lungen-Maschine wurde die Aorta ascendens kanüliert, die venöse Ableitung erfolgte über eine doppelläufige Kanüle, die in den rechten Vorhof eingebracht wurde. Eine Spitze der Kanüle liegt im Mündungsbereich der V. cava inferior und leitet vor allem Blut aus der unteren Körperhälfte ab, während der mit zusätzlichen Öffnungen versehene, verdickte Kanülenteil im rechten Vorhof liegt und das aus der V. cava superior stammende Blut aufnimmt. Diese Methode bedingt einen partiellen kardiopulmonalen Bypass, etwa 10% des system-venösen Blutes fließen an der Kanüle vorbei in den Lungenkreislauf, jedoch ist in der Regel ein ausreichender venöser Rückstrom gewährleistet.

Während die rektale Temperatur auf 33-34 °C abgesenkt wurde, übernahm die Herz-Lungen-Maschine die Körperperfusion durch allmähliche Steigerung des zunächst nicht-pulsatilen Maschinenflusses bis zu dem patientenabhängigen Wert von 2,4 l/m² KOF/min bei noch schlagendem Herzen. Die distale Aorta ascendens wurde abgeklemmt und (je nach Patientenrandomisierung) erfolgte die Umschaltung auf pulsatile Perfusion oder die Fortführung des nicht-pulsatilen Perfusionsmodus. Zur Myokardprotektion und um den hypothermen Herzstillstand zu induzieren, wurden 1000 ml der 4°C kalten kardioplegischen Lösung-HTK nach Bretschneider (Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Alsbach) über eine Punktion der Aorta

ascendens in das Koronarsystem infundiert, gleichzeitig erfolgte eine topische Kühlung mit eiskalter Ringerlösung. Bei langer Ischämiezeit und/oder nachlassender Myokardprotektion mußte weitere Kardiooplegie-Lösung gegeben werden.

Die partielle Bypasstechnik erforderte die Entlastung des linken Herzens, da die Lungenperfusion zwar reduziert, jedoch nicht vollständig aufgehoben ist. Dies geschah mittels eines Absaugkatheters (Vent), der in die Aorta ascendens und den linken Ventrikel über eine in die Aortenwand gestanzte Öffnung eingebracht wurde.

Je nach Eingriff erfolgte nun die Anlage der peripheren Anastomosen zwischen den betroffenen Koronararterien und den Venentransplantaten, bzw. der isolierten A. mammaria interna oder im Falle einer Klappenoperation die Implantation des Klappenersatzes. Durch Öffnen der Aortenklemme konnte dann die Myokardischämie nach sorgfältiger Entlüftung des Herzens beendet werden. Resultierte aus der Freigabe des Blutstromes in die Koronargefäße Kammerflimmern, wurde unverzüglich eine Defibrillation vorgenommen. Sobald das Herz wieder geordnete Eigenaktionen zeigte, erfolgte bei den Patienten mit pulsatiler Perfusion während der Aortenklemmzeit die Umschaltung auf nicht-pulsatilen Flowmodus.

Die Reperfusion dauerte mindestens ein Drittel der Ischämiezeit. Währenddessen wurden bei den KHK-Patienten die zentralen Anastomosen der Venenbrücken im Bereich der tangential ausgeklemmten Aorta ascendens angelegt, und es erfolgte die Wiedererwärmung bis zur Normalisierung der Körpertemperatur.

War die extrakorporale Zirkulation beendet, wurde zunächst venös, dann arteriell dekanüliert und die Antikoagulation durch Gabe von Protaminsulfat antagonisiert. Das im extrakorporalen System verbliebene Blut wurde nach Aufbereitung dem Patienten als gewaschenes Erythrozytenkonzentrat wieder zugeführt.

Nach Einlegen der Drainagen und dem Perikardverschluß wurde mit der Verdrahtung des Sternums und dem schichtweisen Wundverschluß der Eingriff beendet.

2.5. Laborchemische Untersuchungen

2.5.1. Abnahmesysteme

- Spezialabnahmesystem für Endotoxin:
EndoTube ET, endotoxinfreie Vakuum-Röhrchen zur Blutentnahme mit Innenbeschichtung aus Natriumheparin und speziellem Adapter (Chromogenix, Schweden), abzunehmende Blutmenge: 4ml
- Abnahmesystem für Zytokine:
Kabevette mit EDTA-di-Kaliumsalz (Kabe Labortechnik, Nürnbrecht), abzunehmende Blutmenge: 10 ml

2.5.2. Abnahmezeitpunkte

Die Blutentnahmen fanden zu den folgenden sieben Zeitpunkten statt:

Probe 1: Vor Operationsbeginn

Probe 2: Unmittelbar vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation

Probe 3: 30 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation

Probe 4: Unmittelbar vor Ende der extrakorporalen Zirkulation

Probe 5: 30 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation

Probe 6: 3 Stunden nach Ende der extrakorporalen Zirkulation

Probe 7: 2. Tag nach extrakorporaler Zirkulation

Für die laborchemischen Untersuchungen wurde venöses Blut verwendet. Die Proben 1, 2, 5, 6 und 7 wurden aus bereits liegenden Gefäßzugängen entnommen, meist gemischtvenös über den Pulmonalkatheter, nur in Ausnahmefällen (z.B. Schrittmacher-Patient) zentralvenös oder periphervenös.

Während der extrakorporalen Zirkulation erfolgten die Blutentnahmen über eine spezielle Vorrichtung am venösen Rückflußschenkel der Herz-Lungen-Maschine (Proben 3 und 4).

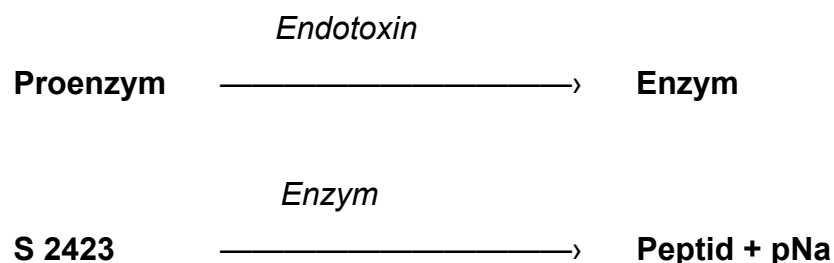
Nach Entnahme wurden die Blutproben bis zur weiteren Verarbeitung auf Eis aufbewahrt. Die Proben in den speziellen Röhrchen zur Endotoxinbestimmung wurden dann ebenso wie die Proben zur Interleukinbestimmung in einer Kühlzentrifuge bei 4°C und 3000 U/s über 10 Minuten abzentrifugiert. Die Endotubes wurden direkt nach Zentrifugation und der Überstand in den EDTA-Röhrchen zur Interleukinbestimmung, nachdem er in Portionen zu 0,5 ml in Eppendorfhütchen verteilt war, bei -20°C tiefgefroren.

2.5.3. Labormethoden

2.5.3.1. Limulus Amoebozyte Lysate (LAL) Coatest®

Zur quantitativen Bestimmung von **Endotoxin** im Plasma

Testprinzip:



LAL ist ein Reagenz, das aus gewaschenen Blutzellen (Amoebocyten) von *Limulus polyphemus*, einer Krabbenart, gewonnen wird. Das LAL beinhaltet ein Enzymsystem, das in Gegenwart von Endotoxin aktiviert wird. Die aktivierten Enzyme spalten dann para-Nitro-Anilin (pNA) von einem chromogenen Substrat S 2423 ab, was eine Gelbfärbung zur Folge hat. Das freiwerdende pNA wird photometrisch bei 405 nm gemessen. So ist es möglich, die Menge an Endotoxin im System, die direkt proportional zur Gelbfärbung, bzw. zum gebildeten pNA ist, zu quantifizieren.

Wir führten die Endpunktmessung mit Hilfe der Mikroplatten-Methode durch.

2.5.3.2. Test zur Bestimmung von Interleukin 6 und 8 im Plasma **Quantikine™ Human IL 6 Immunoassay** zur quantitativen Bestimmung von humanem Interleukin 6 (IL 6) Konzentrationen in Zellkulturen, Serum oder in Plasma (R&D Systems Inc., Minneapolis, USA)

Testprinzip: Dieser Test verwendet die sogenannte "Sandwich"-Methode eines quantitativen Enzym Immunoassays (ELISA). Dafür wird ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch für IL 6 ist, auf eine Mikrotiterplatte aufgebracht. Standards und Proben werden auf die Platte pipettiert, so daß vorhandenes IL 6 an den immobilisierten Antikörper bindet. Ein polyklonaler, an ein Enzym gekoppelter Antikörper, ebenfalls spezifisch für IL 6, wird hinzugefügt.

Eine Substratlösung wird, nachdem das ungebundene Enzym-Antikörper-Reagenz entfernt wurde, appliziert, und es entwickelt sich eine Färbung proportional zu der im ersten Schritt gebundenen Menge an IL 6. Die Intensität der Farbe kann dann photometrisch gemessen werden.

Quantikine™ Human IL 8 Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von menschlichen Interleukin 8 (IL 8) Konzentrationen in Zellkulturen, Serum und Plasma (R&D Systems Inc., Minneapolis, USA).

Das Testprinzip dieses ELISAs entspricht dem des IL 6-Enzym-Immunoassays, verwendet werden IL 8-spezifische Antikörper.

2.5.3.3. Quantitative Mikrobiologie

Zu allen sieben Meßpunkten wurde ebenfalls venöses Blut zur Anfertigung von Bakterienkulturen zum Nachweis einer intestinalen Bakterientranslokation entnommen. Das gewonnene Material wurde in spezielle Blutkulturfläschchen (BACTEC®, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland), die zusätzlich zur Casein-Soja-Pepton Bouillon antimikrobielle-Substanzen-neutralisierende Kunstharze enthielten, eingebracht. Diese wurden unter standardisierten Bedingungen bebrütet und bei nachgewiesenem bakteriellen Wachstum (CO₂-Anstieg in der Überstandsatmosphäre des Fläschchens) mittels Ausstrich und Anlage einer Subkultur differenziert.

2.6. Statistik

Das Verhalten der Parameter wurde durch Auftragen der Mittelwerte und deren Standardfehler (SE) über die Zeit dargestellt.

Um die erhobenen Daten auf signifikante Unterschiede zu prüfen, wurden mit Hilfe des Statgraphics-Programms (Statistical Graphics Cooperation, STSC, Inc., Rockville Maryland 20852, USA) statistische Testverfahren durchgeführt. Die Auswertung erfolgte auf der Grundlage eines Signifikanzniveaus von $p < 0,05$.

Die biometrischen Patientendaten wurden mittels T-Test analysiert. Zur Vergleich des Effektes von Perfusionsmodus und Dauer der EKZ

zwischen den Gruppen und zur Auswertung der Differenzen zwischen den Meßzeitpunkten und den Testvariablen und der Abweichung von der Baseline wurde die Varianzanalyse (ANOVA) eingesetzt. Die Überprüfung der Signifikanz zwischen den Gruppen in den unterschiedlichen Intervallen erfolgte durch den Fisher's least significant test.

.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenkollektiv

Es wurden entsprechend der Konzeption der Studie 50 Patienten, die sich einer Operation am offenen Herzen unterzogen, in zwei Gruppen randomisiert. Aus technischen Gründen konnten jedoch nur bei 48 Patienten die Bestimmung der Interleukine 6 und 8 durchgeführt werden. Jeweils 24 Patienten mit pulsatilem, bzw. nicht-pulsatilem, kontinuierlichem Perfusionsmodus wurden hinsichtlich der Zytokinbildung miteinander verglichen.

Die Endotoxinbestimmung konnte aus Kostengründen nur bei einem Kollektiv von 30 Patienten durchgeführt werden. Dabei fielen jeweils 15 Patienten in die pulsatile, bzw. nicht-pulsatile Gruppe.

Um die uneinheitlichen Perfusionszeiten zu berücksichtigen, wurden sowohl die Interleukinbildung als auch die Endotoxintranslokation in Relation zur Dauer der extrakorporalen Zirkulation gesetzt.

Diesbezüglich erfolgte während der Datenanalyse eine weitere Klassifizierung der Patienten in zwei Gruppen, die sich am Median der Bypasszeiten orientierte. Patienten, deren Bypasszeiten kürzer oder gleich 97 Minuten waren, wurden mit denen mit Bypasszeiten länger als 97 Minuten verglichen.

| Perfusions- modus | Alter (Jahre) | EKZ Dauer (min) | Ischämie (min) |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Nonpulsatil | 72 ± 1 | 112 ± 8 | 65 ± 5 |
| Pulsatil | 69 ± 1 | 100 ± 6 | 62 ± 3 |
| EKZ < 97min | 70 ± 1 | 82 ± 3 | 52 ± 2 |
| EKZ > 97min | 70 ± 1 | 129 ± 7 | 75 ± 4 |

Tab. 1: Patienten- und Perfusionsdaten I (Mittelwert und Standardfehler)

| Perfusions- modus | KOF (m²) | Gewicht (kg) | Größe (cm) |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Nonpulsatil | 1,84 ± 0,02 | 75,58 ± 1 | 166,67 ± 1 |
| Pulsatil | 1,84 ± 0,03 | 75,04 ± 2 | 167,67 ± 2 |
| EKZ < 97min | 1,82 ± 0,03 | 74,79 ± 2 | 165,08 ± 2 |
| EKZ > 97min | 1,86 ± 0,03 | 75,83 ± 2 | 169,25 ± 2 |

Tab. 2: Patienten- und Perfusionsdaten II (Mittelwert und Standardfehler)

Hinsichtlich Körperoberfläche (KOF), Größe, Gewicht und Alter, sowie der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Ischämiezeit ergaben sich bei den durch Randomisierung entstandenen Kollektiven keine signifikanten Unterschiede.

In der pulsatilen Gruppe wurden 15 Männer und 9 Frauen untersucht, in der nicht-pulsatilen Gruppe war das Verhältnis mit 14 Männern zu 10 Frauen etwa vergleichbar.

| Erkrankung | pulsatil | nicht- pulsatil | EKZ <97min | EKZ >97min |
|--|-----------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | n | n | n | n |
| 2-Gefäßerkrankung | 4 | 4 | 6 | 2 |
| 3-Gefäßerkrankung | 16 | 14 | 13 | 17 |
| 1-Gefäßerkrankung + Aortenklappenvitium | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3-Gefäßerkrankung+ Aortenklappenvitium | 1 | 2 | -- | 3 |
| Aortenklappenvitium | 2 | 2 | 4 | -- |
| 3-Gefäßerkrankung + Mitralklappenvitium | -- | 1 | -- | 1 |
| | 24 | 24 | 24 | 24 |

Tab. 3: Verteilung der Erkrankungen der 48 Studienpatienten mit Interleukinbestimmung

| Erkrankung | pulsatil | nicht-pulsatil | EKZ <97min | EKZ >97min |
|--|-----------|----------------|------------|------------|
| | n | n | n | n |
| 2-Gefäßerkrankung | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 3-Gefäßerkrankung | 12 | 11 | 6 | 16 |
| 1-Gefäßerkrankung + Aortenklappenvitium | 1 | -- | 1 | -- |
| 3-Gefäßerkrankung+ Aortenklappenvitium | -- | 1 | -- | 1 |
| Aortenklappenvitium | -- | 1 | 1 | -- |
| 3-Gefäßerkrankung + Mitralklappenvitium | -- | 1 | -- | 1 |
| | 15 | 15 | 10 | 20 |

Tab. 4: Verteilung der Erkrankungen der 30 Patienten mit Endotoxinbestimmung

| Anzahl Bypass | pulsatil | nicht-pulsatil | EKZ <97min | EKZ >97min |
|----------------|-----------|----------------|------------|------------|
| | n | n | n | n |
| 2 | 3 | 2 | 4 | 1 |
| 3 | 7 | 12 | 12 | 7 |
| 4 | 8 | 4 | 3 | 9 |
| 5 | 2 | -- | -- | 2 |
| 1 + AKE | -- | 1 | -- | 1 |
| 2 + AKE | 2 | -- | 1 | 1 |
| 3 + AKE | -- | 2 | -- | 2 |
| 4 + MKE | -- | 1 | -- | 1 |
| 0 + AKE | 2 | 2 | 4 | -- |
| | 24 | 24 | 24 | 24 |

Tab. 5: Verteilung der Anzahl der Bypässe und Art der Klappenimplantate der 48 Patienten mit Interleukinbestimmung

Zwei der 48 Patienten unterzogen sich bereits der zweiten aortokoronaren Revaskularisierung, die erste Operation lag in beiden Fällen mehr als 7 Jahre zurück.

| Anzahl Bypass | pulsatil | nicht-pulsatil | EKZ ≤97min | EKZ >97min |
|----------------|-----------|----------------|------------|------------|
| | n | n | n | n |
| 2 | 2 | -- | 1 | 1 |
| 3 | 4 | 7 | 5 | 5 |
| 4 | 6 | 5 | 2 | 10 |
| 5 | 2 | -- | -- | 2 |
| 1 + AKE | -- | -- | -- | -- |
| 2 + AKE | 1 | -- | 1 | -- |
| 3 + AKE | -- | 1 | -- | 1 |
| 4 + MKE | -- | 1 | -- | 1 |
| 0 + AKE | -- | 1 | 1 | -- |
| | 15 | 15 | 10 | 20 |

Tab. 6: Verteilung der Anzahl der Bypässe und Art der Klappen-implantate der 30 Patienten mit Endotoxinbestimmung

Postoperative Mortalität

Während es in der pulsatilen Gruppe keine Todesfälle im Beobachtungszeitraum gab, verstarben drei Patienten aus der Gruppe mit nicht-pulsatilem Perfusionsmodus an postoperativen Komplikationen:

- Patient 9N , Sepsissyndrom, 6. postoperativer Tag
- Patient 12N , Myokardinfarkt, 2. postoperativer Tag
- Patient 17N , Blutung, OP-Tag.

3.2. Pulsatiler Perfusionsmodus

Der mittlere arterielle Druck im pulsatilen Betrieb während des totalen Bypasses lag bei 70 ± 2 mmHg mit einer Druckamplitude von $33,4 \pm 1,2$ mmHg. Im kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Modus fand sich ein arterieller Mitteldruck von 72 ± 2 mmHg. Im Vergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der folgenden Abbildung dargestellt sind der mittlere systolische und diastolische arterielle Blutdruck während des pulsatilen Betriebes und der arterielle Mitteldruck während nicht-pulsatiler Perfusion im Verlauf der Aortenabklemmzeit:

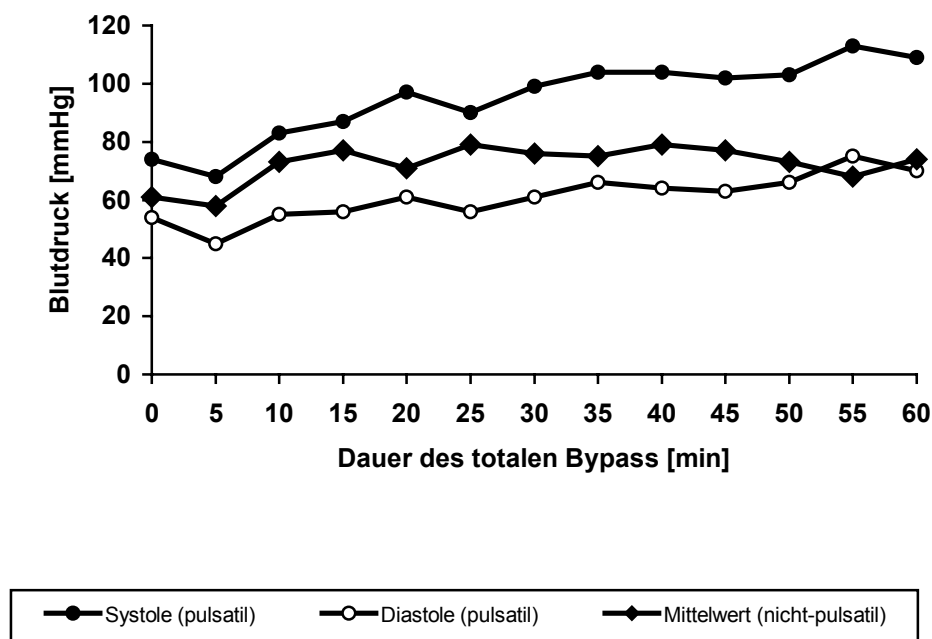


Abb. 5: Verhalten des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruckes im pulsatilen Perfusionsmodus verglichen mit dem arteriellen Mitteldruck während nicht-pulsatiler Perfusion.

3.3. Laborchemische Untersuchungen

3.3.1. Endotoxin

Die Endotoxinkonzentration im Plasma stieg bei allen 30 bezüglich der Endotoxintranslokation untersuchten Patienten zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation signifikant ($p < 0,001$) an. Der präoperative Ausgangswert lag im Mittel bei $0,96 \pm 0,23$ pg/ml. Nur ein leichter Anstieg der Endotoxinkonzentration auf $1,56 \pm 0,44$ pg/ml war in der Initialphase der extrakorporalen Zirkulation in beiden Gruppen zu verzeichnen, nach 30 Minuten Bypassdauer stiegen die Werte jedoch steil an. Gegen Ende der EKZ wurde im Mittel eine deutlich erhöhte Konzentration von $9,34 \pm 0,8$ pg/ml gemessen. Eine halbe Stunde nach Ende der extrakorporalen Zirkulation erreichte die Endotoxinkonzentration ihr Maximum sowohl in der nicht-pulsatilen Gruppe mit $11,26 \pm 1,42$ pg/ml, als auch in der Gruppe mit pulsatilem Perfusion, wobei der Spitzenwert hier mit $8,25 \pm 1,17$ pg/ml niedriger war als in der Vergleichsgruppe. Der Mittelwert aller 30 untersuchten Patienten lag bei $9,76 \pm 0,94$ pg/ml. Die Konzentration fiel dann ab und lag aber zwei Tage nach dem Eingriff mit $3,75 \pm 4,92$ pg/ml in der nicht-pulsatilen Gruppe und $2,97 \pm 2,43$ pg/ml in der pulsatilen Gruppe noch deutlich höher als die präoperativen Ausgangswerte. Unter nicht-pulsatiler Perfusion nahm die Endotoxinkonzentration nach der Startphase der extrakorporalen Zirkulation wesentlich stärker zu als unter pulsatiler Perfusion (Abb. 6). Es ergab sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Perfusionsverfahren ($p < 0,05$).

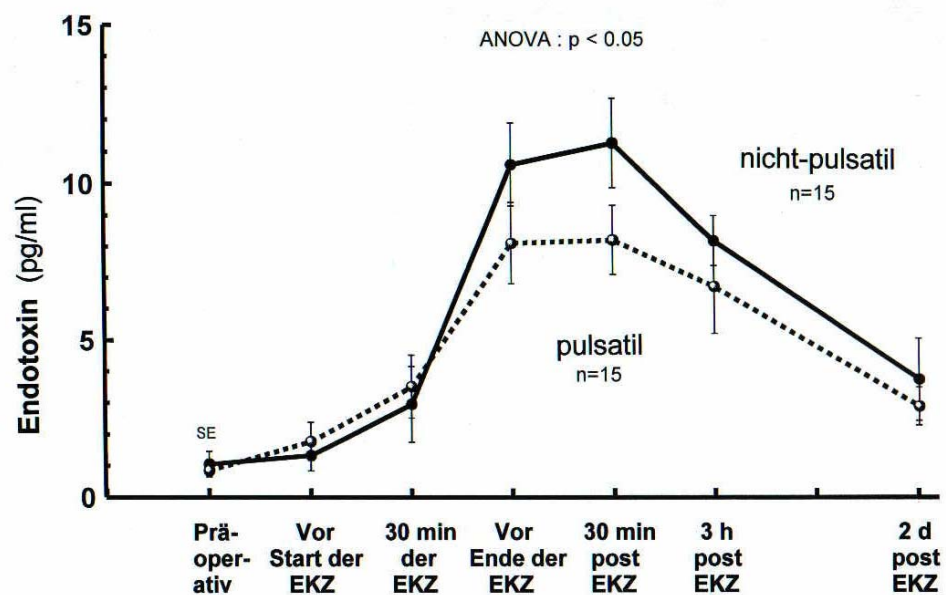


Abb. 6: Verhalten der Endotoxinplasmakonzentrationen während und nach extrakorpolarer Zirkulation (EKZ) unter pulsatilem (.....) oder nicht-pulsatilem (—) Perfusionsmodus. Dargestellt sind die Mittelwerte und ihre Standardfehler.

Betrachtet man die Endotoxintranslokation in Relation zur Bypasszeit, indem man die Patienten mit einer Bypasszeit von weniger oder genau 97 Minuten, welche dem Median entspricht, mit jenen Patienten mit mehr als 97 Minuten Bypasszeit vergleicht, läßt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Endotoxämie und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation feststellen (Abb. 7).

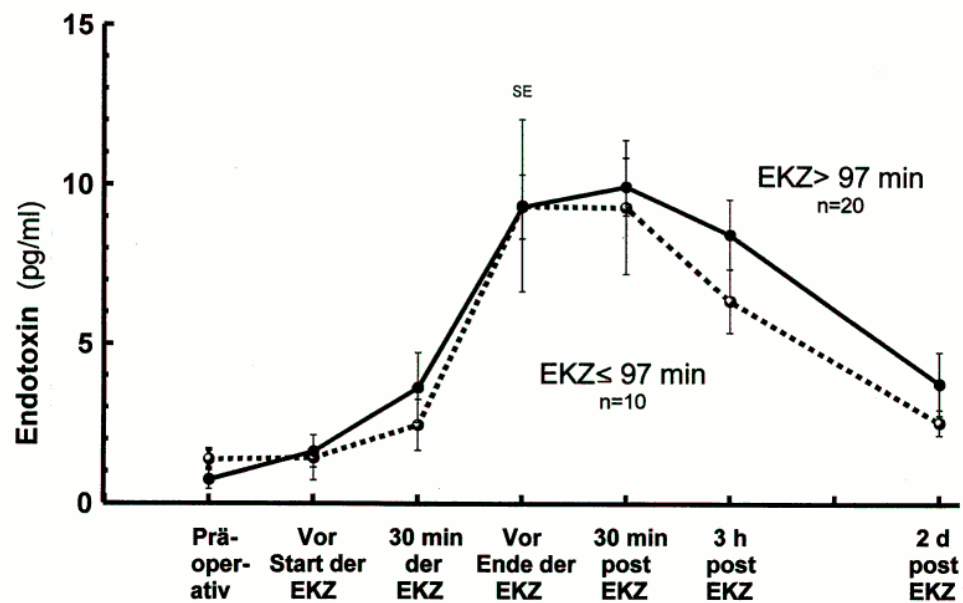


Abb. 7: Verhalten der Endotoxinplasmakonzentrationen während und nach extrakorpolarer Zirkulation (EKZ) bei Patienten mit Bypasszeiten von mehr (—) oder weniger (······) als 97 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und ihre Standardfehler.

3.3.2. Bakterienkulturen

Die untersuchten Blutproben waren bis auf zwei steril. In den positiven Proben fand sich ein Wachstum koagulase-negativer Staphylokokken. Gram-negative Keime, wie bei einer Translokation von Enterobakterien aus dem Intestinaltrakt zu erwarten wäre, ließen sich jedoch bei der Analyse der Blut-Bakterienkulturen nicht nachweisen.

3.3.3. Zytokine

Die Plasmakonzentrationen der Zytokine Interleukin 6 und Interleukin 8 verhielten sich ähnlich der Endotoxinkonzentration, ihr Anstieg erfolgte jedoch erst etwa eine Stunde nach dem des Endotoxins im Plasma, im Wesentlichen also nach Ende des operativen Eingriffes. Die Interleukine 6 und 8 stiegen bei allen 48 Patienten signifikant ($p < 0,001$) an. Die Plasmakonzentrationen nahmen erst nach der Initialphase der extrakorporalen Zirkulation vom Ausgangswert $5,06 \pm 1,45$ pg/ml, bzw. $2,16 \pm 1,41$ pg/ml auf $6,60 \pm 1,67$ pg/ml, bzw. $3,31 \pm 1,66$ pg/ml zu. Das Maximum mit $272,0 \pm 26,68$ pg/ml erreichte IL 6 drei Stunden, IL 8 mit $42,58 \pm 13,44$ pg/ml 30 Minuten nach Ende der EKZ.

Eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Zytokinbildung vom Flowmodus war nicht zu verzeichnen (Abb. 9 und 11). Im Gegensatz zur Endotoxintranslokation korrelierte der Anstieg der Zytokine im Plasma jedoch signifikant ($p < 0,005$, bzw. $p < 0,05$) mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (Abb. 8 und 10).

Interleukin 6

Der Ausgangswert der Interleukin 6-Konzentration lag bei den Patienten mit einer Bypasszeit von weniger oder genau 97 Minuten bei $5,25 \pm 1,84$ pg/ml und veränderte sich bis 30 Minuten nach Beginn der EKZ nur geringfügig. Das Verhalten der Interleukin 6-Konzentration bei den Patienten mit einer Bypasszeit von mehr als 97 Minuten war entsprechend: Als Ausgangswert fand sich hier eine Konzentration von $4,88 \pm 2,27$ pg/ml, die bis 30 Minuten nach Bypassbeginn relativ konstant blieb. In beiden Gruppen war in der Endphase der EKZ ein Anstieg zu verzeichnen, der bis 30 Minuten nach Ende der EKZ noch deutlicher wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Spitzenwerte $210,91 \pm 18,45$ pg/ml für die Gruppe mit den kürzeren Bypasszeiten, sowie $339,05 \pm 48,68$ pg/ml für die Gruppe mit den längeren Bypasszeiten gemessen. Es fand sich eine

signifikant niedrigere Interleukin 6-Konzentration bei den Patienten mit den kürzeren Bypasszeiten ($p < 0,005$). Zwei Tage nach dem Eingriff waren die Werte zwar abgefallen, lagen aber mit $104,08 \pm 13,38$ pg/ml (EKZ < 97 min), bzw. $104,95 \pm 12,26$ pg/ml (EKZ > 97 min) noch deutlich höher als zu Bypassbeginn.

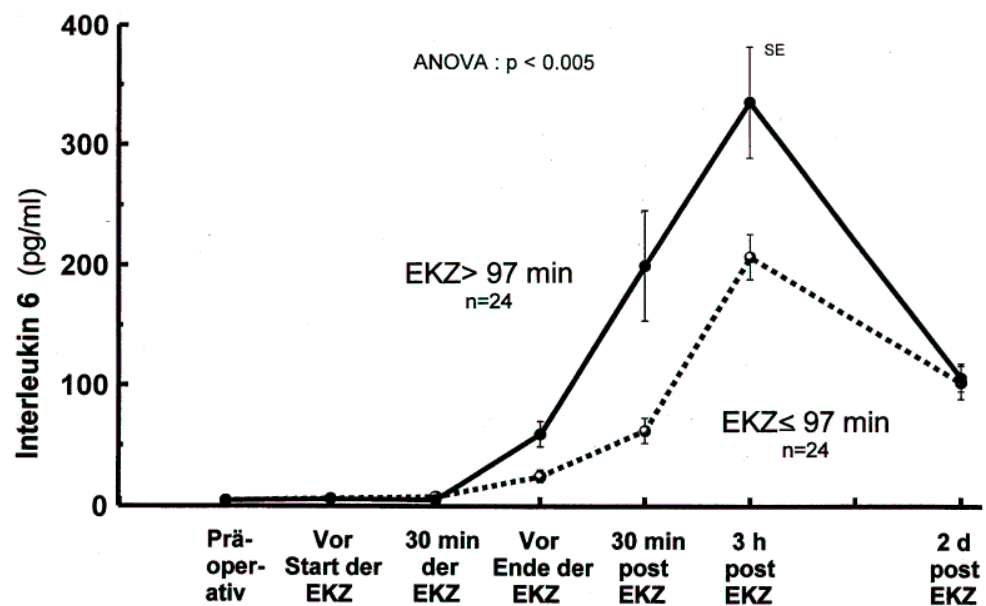


Abb. 8: Verhalten der Interleukin 6-Plasmakonzentration während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) bei Patienten mit Bypasszeiten von mehr (—) oder weniger (·····) als 97 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und ihre Standardfehler.

Der Vergleich zwischen pulsatilem und nicht-pulsatilem Perfusionsmodus zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Bildung von Interleukin 6.

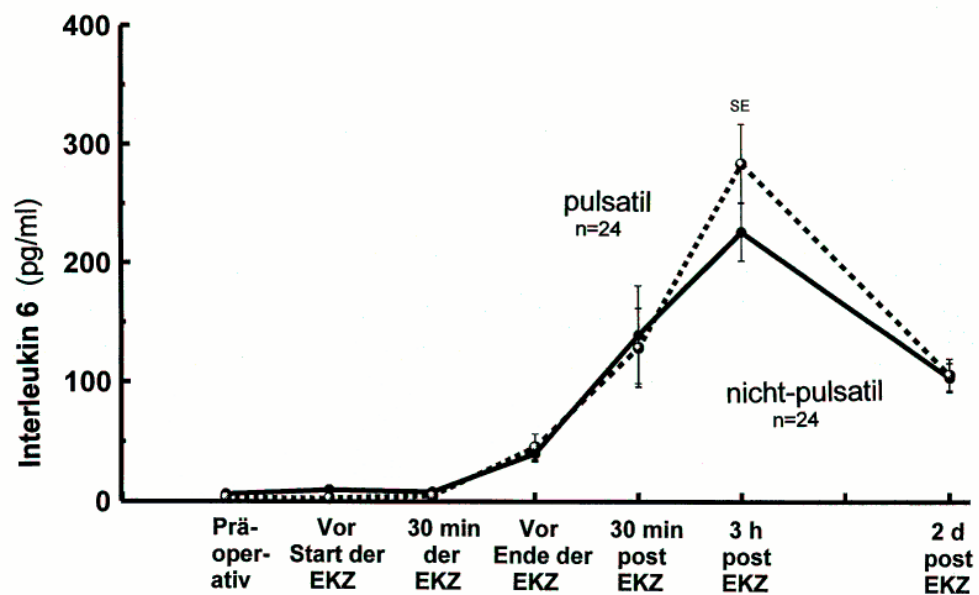


Abb. 9: Verhalten der Interleukin 6-Plasmakonzentrationen während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) unter pulsatilem (—) oder nicht-pulsatilem (—) Perfusionsmodus. Dargestellt sind die Mittelwerte und ihre Standardfehler.

Interleukin 8

Das Verhalten der Interleukin 8-Konzentration war dem der Interleukin 6-Konzentration sehr ähnlich. Der Anstieg erfolgte ebenfalls erst nach der Initialphase der extrakorporalen Zirkulation, das Maximum wurde nach Bypassende gemessen, wobei auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Perfusionszeiten von weniger als oder gleich 97 Minuten Dauer und der Gruppe mit Perfusionszeiten von mehr als 97 Minuten Dauer festzustellen war.

In der Gruppe mit den kürzeren Perfusionszeiten lagen die gemessenen mittleren Konzentrationen an Interleukin 8 präoperativ bei $4,33 \pm 2,80$ pg/ml, in der anderen Gruppe (EKZ >97 min) war kein Interleukin meßbar. Bis 30 Minuten nach Start der extrakorporalen Zirkulation veränderten sich diese nur unwesentlich. Während bei den Patienten mit den längeren Perfusionszeiten zu diesem

Zeitpunkt ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen war, blieb die Interleukin 8-Konzentration der anderen Gruppe zum Ende der extrakorporalen Zirkulation nahezu unverändert. Erst 30 Minuten nach Bypassende erfolgte ein deutlicher Anstieg. Der Spitzenwert der Patienten mit Perfusionszeiten von mehr als 97 Minuten wurde 30 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation erreicht. Verglichen mit dem 3 Stunden nach EKZ gemessenem Maximum der anderen Gruppe von $22,78 \pm 12,02$ pg/ml lag er mit $64,87 \pm 24,79$ pg/ml deutlich höher. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) im Anstieg des Interleukins im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Perfusionszeiten. Drei Stunden nach dem Eingriff waren noch immer stark erhöhte Werte nachweisbar, die dann bis zum zweiten postoperativen Tag auf $2,92 \pm 2,18$ (EKZ ≤ 97 min), bzw. $14,38 \pm 7,13$ pg/ml (EKZ > 97 min) abfielen.

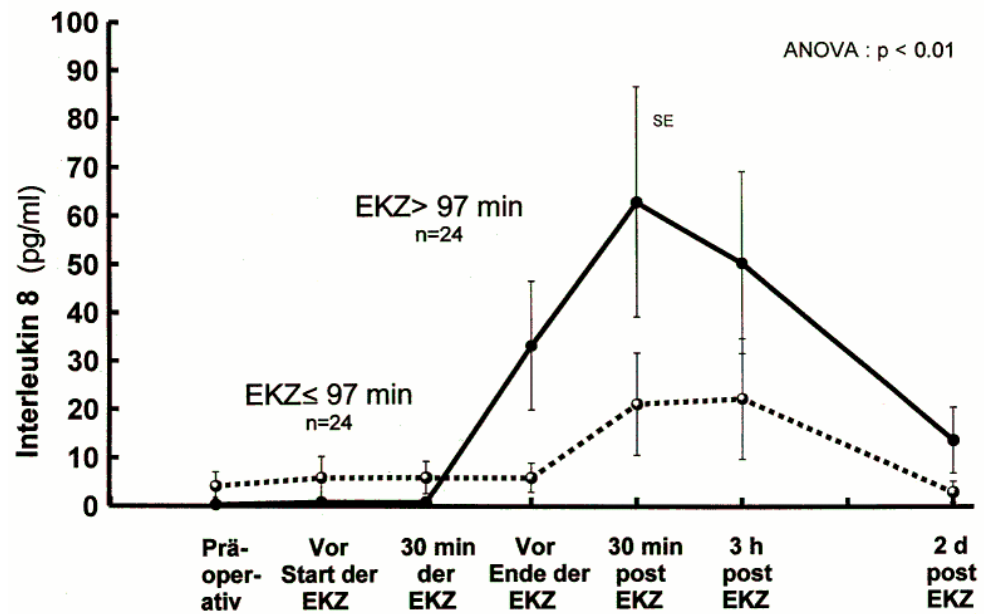


Abb. 10: Verhalten der Interleukin 8-Plasmakonzentration während und nach extrakorporeller Zirkulation (EKZ) bei Patienten mit Bypasszeiten von mehr (—) oder weniger (.....) als 97 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und ihre Standardfehler.

Im Vergleich der beiden Perfusionsarten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Interleukin 8-Konzentration.

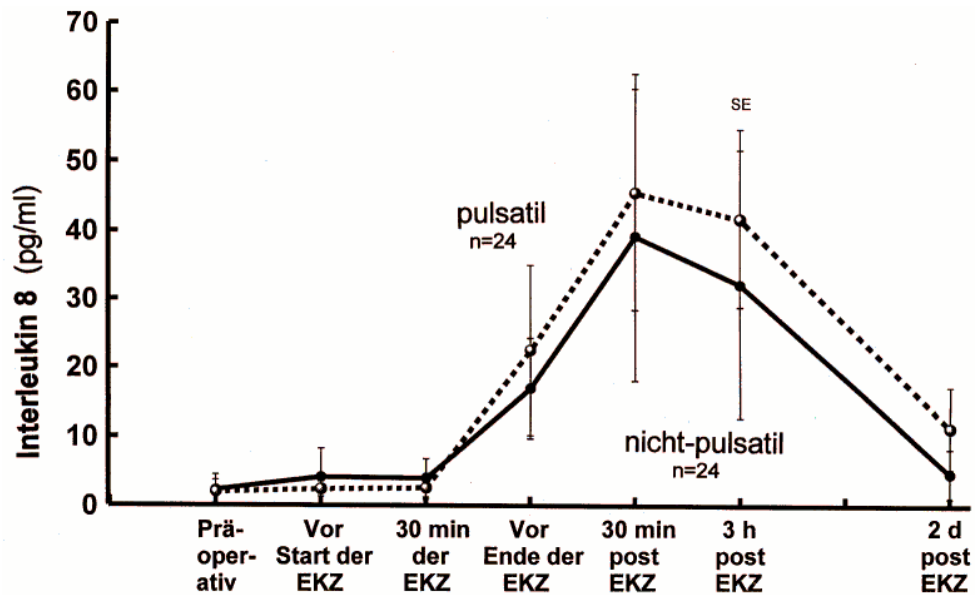


Abb. 11: Verhalten der Interleukin 8-Plasmakonzentrationen während und nach extrakorpolarer Zirkulation (EKZ) unter pulsatilem (—) oder nicht-pulsatilem (—) Perfusionsmodus. Dargestellt sind die Mittelwerte und ihre Standardfehler.

3.3.4. Endotoxin und Zytokinbildung

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,2775 ($p < 0,01$) fand sich eine relativ schwache Abhängigkeit zwischen der Endotoxintranslokation und der Interleukin 6-Plasmakonzentration. Ähnlich verhielt sich die Korrelation von Endotoxin und Interleukin 8, bei der sich ein Korrelationskoeffizient von 0,1942; ($p < 0,01$) errechnete.

4. DISKUSSION

Die enorme Zahl der erfolgreich mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführten Eingriffe stellt den hohen Standard dieser Behandlungsmethode unter Beweis. Dennoch sind Komplikationen nicht immer zu vermeiden.

Obwohl die überwiegende Mehrheit der herzchirurgischen Eingriffe mit einem problemlosen postoperativen Verlauf einhergeht, manifestieren sich bei wenigen Fällen nachteilige Folgen der extrakorporalen Zirkulation im Sinne eines Postperfusions-syndromes. Insbesondere bei sehr alten Menschen und Kindern werden immer wieder postoperative Störungen der Mikrozirkulation und der Gerinnung, eine verstärkte extravasale Flüssigkeitsansammlung, eine pulmonale Insuffizienz unterschiedlichen Ausmasses und Funktionseinschränkungen anderer Organe, wie der Niere oder des Darmes, beobachtet.

Der diese Reaktionen bezeichnende Begriff des Postperfusions-syndromes impliziert, daß nicht allein der Eingriff selbst ursächlich ist, vielmehr sind die beschriebenen Komplikationen weitestgehend Folgeerscheinungen der extrakorporalen Zirkulation des Blutes.

Zugrunde liegt eine alle herz- und gefäßchirurgischen Eingriffe mit kardiopulmonalem Bypass begleitende systemische Entzündungsreaktion (im angloamerikanischen Sprachgebrauch als systemic inflammatory response syndrome=SIRS bezeichnet). Es kommt zu einer generalisierten Aktivierung zellulärer und humoraler Mediatorsysteme bedingt durch das operative Trauma und vor allem durch den Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine. Hier werden zelluläre und humorale Bestandteile des Blutes in ein System mit sehr großen Fremdoberflächen eingebracht. Folge dieser unphysiologischen Verhältnisse ist eine massive Aktivierung von

körpereigenen Abwehrmechanismen. Durch eine überschießende, unbalancierte Stimulierung können sich diese Mechanismen, die normalerweise Aufgaben einer lokalen Schadensbegrenzung wahrnehmen, zu einer generalisierten Entzündungsreaktion entwickeln und, nun gegen den Körper gerichtet, in Pathomechanismen umkehren. Als postoperative Komplikationen können dadurch eine Funktionsstörung oder gar das Versagen vitaler Organe verursacht werden.

Bei den humoralen Mediatorsystemen stehen die klassischen Kaskadensysteme im Vordergrund: Gerinnungs-, Komplement- und Kallikrein-Kinin-System. Sie alle generieren Intermediär- und Endprodukte (XII a, Thrombin, C3a, C5a, Bradykinin u.a.), die direkt oder indirekt den Gefäßtonus und die Gefäßpermeabilität beeinflussen. Zudem wirken sie auf Granulozyten, Mastzellen, Endothel und andere mediatorbildende Zellsysteme stimulierend und regen diese zur Bildung und Ausschüttung von Sauerstoffradikalen, Lipidmediatoren, Histamin und Proteasen an.

Auf zellulärer Ebene spielen insbesondere die Makrophagen eine zentrale Rolle, da sie aufgrund ihrer Fähigkeit zur Synthese eines breiten Spektrums von Zytokinen (z.B. Interleukin 1, IL 6, IL 8, Tumor-Nekrose-Faktor alpha) einen wesentlichen Motor der systemischen Entzündungsreaktion darstellen. Aber auch Endothelzellen und Granulozyten sind als zelluläre Mediatorsysteme involviert.

Da humorales und zelluläres System funktionell eng miteinander verknüpft sind, führt die Aktivierung eines dieser Systeme auch zur Reaktion des anderen [56-59].

Im Rahmen der beschriebenen Entzündungskaskade kommt insbesondere dem Endotoxin als Induktor der Zytokinsynthese eine

wichtige Bedeutung zu. Neben der Aktivierung des Komplementsystems durch die chirurgische Gewebstraumatisierung und die extrakorporale Zirkulation ist auch das Endotoxin als potenter Stimulus der Bildung und Freisetzung von Zytokinen bekannt.

Endotoxin ist ein Lipopolysaccharid der Zellwand gramnegativer Bakterien. Hauptquelle ist der Intestinaltrakt. Unter physiologischen Umständen wird ein Austritt von Mikroorganismen oder deren Bestandteile aus dem Darm durch eine integre Darmbarriere, die funktionell gesehen die Zell-Zellverbindungen -tight junctions- des Endothels, epitheliale Ig A-Antikörper und lokale, zellvermittelte Immunreaktionen darstellen, verhindert. Die Darmschleimhaut ist aufgrund ihrer vielfältigen sekretorischen und absorbierenden Funktionen sehr anfällig für ischämische Prozesse. Infolge einer inadäquaten Durchblutung im Splanchnikusgebiet während des kardiopulmonalen Bypasses kommt es zu einer Funktionsstörung der Darmmukosa und somit trotz morphologischer Intaktheit der Mukosa zu erhöhter Permeabilität. Unter solchen pathologischen Bedingungen kann es zu einer Endotoxintranslokation aus dem intestinalen Lumen in die portale Zirkulation kommen.

Das Retikuloendotheliale System (RES) der Leber, das kleinere Mengen an Endotoxin, die physiologischerweise freigesetzt werden, normalerweise sofort abbaut, ist bedingt durch den Eingriff und die EKZ in seiner Phagozytosekapazität gemindert, so daß eine relevante Endotoxineinschwemmung in die systemische Zirkulation stattfinden kann [37, 74].

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie stimmen mit denen anderer Studien überein, die ebenfalls eine Endotoxämie und erhöhte Plasmakonzentrationen von Zytokinen bei Herz- und Gefäßoperationen mit kardiopulmonalen Bypass nachgewiesen haben. Es findet sich jedoch eine große Variationsbreite der Daten bezüglich des Ausmaßes, des zeitlichen Erscheinens und des

Konzentrationsverlaufes in der Zirkulation sowie den Wechselbeziehungen zwischen Endotoxinämie und Zytokingeneration. In erster Linie sind diese am ehesten auf Unterschiede in der Vorbehandlung, im Perfusionsmodus und der Flußrate, im Grad der Hypothermie, dem chirurgischen Eingriff und die extrakorporale Zirkulation und nicht zuletzt auf unterschiedliche analytische Methoden [7, 27, 61] zurückzuführen.

Die Ursache der Endotoxinämie ist, wie oben beschrieben, eine Translokation endogenen Endotoxins aus dem Darm in die systemische Zirkulation. Durch präoperative selektive Darmdekontamination mit nicht-resorbierbaren Antibiotika konnte gezeigt werden, daß die Endotoxinfreisetzung über eine Reduktion der intestinalen Flora wesentlich vermindert werden kann. In einer Studie von Martinez-Pellus et al. wurde bei einem Teil der Patienten mit selektiver Darmdekontamination eine vollständige Eradikation, getestet auf der Basis von rektalen Abstrichen, erzielt. In den Proben dieser Patienten konnte kein Endotoxin nachgewiesen werden. Das präoperativ behandelte Patientenkollektiv mit nur reduzierter intestinaler Flora zeigte eine signifikant niedrigere Endotoxinkonzentrationen im Plasma als die nicht-behandelte Kontrollgruppe [45, 46].

Mit einer Vorbehandlung des Darmes durch präoperative, mehrfache Verabreichung des Laxans Picosulfat fand sich in einer anderen Untersuchung gleichwohl kein Einfluß auf das Ausmaß der Endotoxinämie [72].

Die Zufuhr exogenen Endotoxins durch Kontamination parenteral zugeführter Flüssigkeiten, wie der Priminglösung der Herz-Lungen-Maschine und der Kardioplegielösung [2, 61] oder über kontaminierte Blut- und Blutprodukte [6] oder über direkte Kontamination während des chirurgischen Eingriffes, ist grundsätzlich nicht auszuschließen.

Die Mengen des zugeführten Endotoxins exogenen Ursprungs, das als weniger pathogen im Vergleich zu endogenem, von gramnegativen Bakterien stammendem Lipopolysaccharid beschrieben wird [64], wurde im Rahmen unserer Studie nicht quantifiziert. Aufgrund des von uns beobachteten Musters der Endotoxinfreisetzung ist jedoch davon auszugehen, daß die gemessenen Endotoxinspiegel endogenen Ursprungs sind. Wie auch bei anderen Autoren beschrieben unterstützt das zeitliche Erscheinen und der Verlauf der Endotoxinämie mit einem Maximum gegen Ende der EKZ die Annahme, daß ein Einstrom endogenen, aus dem Darm stammenden Endotoxins in die Zirkulation als Resultat einer gestörten intestinalen Durchblutung während der EKZ ursächlich ist [3, 32, 37]. Somit spielen kleine Mengen exogenen Endotoxins eher eine untergeordnete Rolle.

Die Endotoxinämie trat bei unseren Patienten nach dem Start der extrakorporalen Zirkulation auf und erreichte ihr Maximum gegen Ende bzw. kurz nach Ende der EKZ. Innerhalb von 48 Stunden nahm die Endotoxinplasmakonzentration wieder fast bis zum Ausgangswert ab. Dieser zeitliche Ablauf fand sich auch in anderen Studien [5, 7, 29, 47, 67, 84].

Der Perfusionsmodus während der extrakorporalen Zirkulation ist eine seit vielen Jahren kontrovers diskutierte Streitfrage. In zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen fanden sich vorteilhafte Auswirkungen des pulsatilen Perfusionsverfahrens, insbesondere hinsichtlich Hämodynamik, Zellmetabolismus und Organfunktion [26].

Bezüglich des Einflusses auf das Outcome der Patienten, bzw. die klinische Relevanz konnte ein Benefit gegenüber dem kontinuierlichen Flow festgestellt werden. Murkin et al. wiesen in ihrer Doppelblindstudie, die ein Kollektiv von 316 Patienten umfaßte, eine

signifikant niedrigere Inzidenz der Mortalität und kardiovaskulären Morbidität nach pulsatiler Perfusion nach. Auch Taylor und Kollegen beschrieben in einer früheren Studie an einem Kollektiv von 350 Patienten verminderte Mortalitätsraten, während Minami et al. eine Abnahme der Inzidenz der kardiovaskulären Morbidität unter pulsatiler Perfusion ohne Einfluß auf die Mortalität beobachteten [49, 52, 76].

Eine Reihe anderer Studien konnte den tatsächlichen Vorteil der pulsatilen Perfusion hinsichtlich unterschiedlicher untersuchter Aspekte dagegen nicht belegen[1, 12, 21, 31, 35, 39, 41, 70, 72].

Im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation scheint die pulsatile Perfusion gegenüber der nicht-pulsatilen Perfusion dagegen von Vorteil zu sein. Besonders der Magen-Darm-Trakt ist für ischämische Prozesse, bedingt durch die mesenteriale Hypoperfusion während der extrakorporalen Zirkulation, sehr anfällig. Der pH-Wert der Magenschleimhaut stellt einen verlässlichen Indikator des Sauerstofftransports im gesamten Gastrointestinaltrakt dar, da durch Störungen im Sauerstoffangebot induzierte Veränderungen im Magen Veränderungen in anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes reflektieren [15]. Messungen des gastralen Blutflusses mittels Laserdoppler und des intramukosalen pH-Wertes im Magen über Tonometrie ergaben eine durch Gebrauch des pulsatilen Flows signifikant verminderte Hypoperfusion und Azidose bzw. pH-Reduktion der Magenschleimhaut [16, 22, 62].

Der kardiopulmonale Bypass ist assoziiert mit einer Zunahme der Darmpermeabilität. Dies konnte Riddington mit dem ⁵¹Cr-EDTA-Molekül als Marker der intestinalen Permeabilität, das vermehrt aus dem Darmtrakt absorbiert und über den Urin ausgeschieden wurde, nachweisen. Dennoch konnte eine direkte Korrelation zwischen erhöhter Permeabilität und Ausmaß der Schleimhautazidose nicht belegt werden. Es ist weiterhin unklar, ob diese zwei Phänomene

ursächlich miteinander in Beziehung stehen oder einfach unabhängige Zeichen der Darmepithelschädigung darstellen [3, 66]. Interessanterweise stellten Loick und Mitarbeiter 1995 fest, daß unter Gabe von Enoximon, einem vasodilatatorisch und inotrop wirkenden Phosphodiesterase-Hemmer, zwar der Magenschleimhaut-pH in beiden Gruppen abfiel und eine Azidose durch die Medikation nicht verhindert werden konnte, die Endotoxintranslokation in der behandelten Gruppe jedoch wesentlich niedriger war, was auf eine verbesserte Schrankenfunktion der Darmmucosa hindeutet [40].

Das Ausmaß der Endotoxintranslokation scheint ganz wesentlich von der Qualität der Darmdurchblutung abhängig zu sein. Watarida und Mitarbeiter beschrieben einen signifikant niedrigeren Endotoxin Spiegel im Vergleich beider Perfusionsmodi bei dem Patientenkollektiv, das mit pulsatilem Flow perfundiert wurden, und führten dies auf eine Reduktion der mit dem kardiopulmonalen Bypass assoziierten Hypoperfusion des Splanchnicusgebietes zurück [83]. In einer anderen randomisierten Studie konnte dagegen kein positiver Effekt des pulsatilen Perfusionsmodus auf die Endotoxinfreisetzung nachgewiesen werden [72].

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine deutlich Abhängigkeit vom Perfusionsverfahren: so fanden sich bei der Patientengruppe, die mit dem pulsatilen Flowmodus perfundiert wurden, signifikant niedrigere Endotoxinspiegel, was eine durch die pulsatile Perfusion bedingte Verbesserung der Mikrozirkulation im Intestinum widerspiegelt [4, 38].

Die zwar signifikante, aber relativ kleine Differenz der Endotoxinplasmakonzentrationen im Vergleich der beiden unterschiedlichen Flowmodi in der vorliegenden Studie ist vermutlich auf die Verwendung einer optimalen Flußrate von 2,4 l/min/m² und nur milder Hypothermie bis 32 Grad Celsius in beiden Gruppen zurückzuführen, denn bekanntermaßen werden günstige Effekte des

pulsatilen Flows bei niedrigeren Flußraten von etwa 1,2 l/min/m² sehr viel augenscheinlicher [44, 65].

Das Herabsenken der Körperkerntemperatur während der extrakorporalen Zirkulation zur Erhöhung der Ischämietoleranz der Gewebe hat sich in der modernen Herzchirurgie etabliert. Der Grad der Hypothermie wird jedoch uneinheitlich gehandhabt. Daß das Ausmaß der Hypothermie einen nicht unerheblichen Einfluß auf die Endotoxintranslokation hat, zeigt eine Untersuchung von Gercekoglu. Während in unserer Studie die Eingriffe unter einer nur milden Hypothermie bis zu 32 Grad Celsius durchgeführt wurden, die innerhalb der Gruppen nicht variiert wurde, so führte ein weiteres Absenken der Körperkerntemperatur während der EKZ auf 24-28 Grad Celsius zu signifikant höheren Endotoxinspiegeln [18].

Ein weiterer einflußnehmender Faktor auf die Höhe der Endotoxintranslokation und ein Grund für die Fülle an differierenden Daten bezüglich der Endotoxinfreisetzung in der Literatur ist die Verteilung der Schwere des operativen Eingriffes und die präoperative Morbidität der untersuchten Patienten.

Wir untersuchten ein relativ homogenes Patientenkollektiv, das sich ausnahmslos elektiv einer aortokoronaren Revaskularisation oder/und einer Implantation eines Herzklappenersatzes unterzog. Hinsichtlich der kardiovaskulären Erkrankung war eine unbeeinträchtigte bis maximal leichtgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie, die Ejektionsfraktion lag bei allen Patienten über 50%. Zwar war die Verteilung des Alters mit einem durchschnittlichen Alter von 70,6 Jahren (Einschlußkriterium >65 Jahre) relativ hoch, dennoch lagen beim gesamten Kollektiv neben der kardiovaskulären Erkrankung keine schwerwiegenden Erkrankungen anderer Organsysteme vor.

In einer Studie an der Universitätsklinik der Stadt Münster verglich man die in der Zirkulation erscheinenden Endotoxin- und Zytokinkonzentrationen (TNF alpha, IL 6, IL 8) bei Patientenkollektiven, die sich zum einen *elektiv* einer aortokoronaren Bypassoperation (ACB) ohne Risiko, zum anderen einer Revaskularisierung mit hohem Risiko unterzogen. Zudem wurden Patienten mit Herztransplantationen in die Studie aufgenommen. Es fand sich eine deutliche Korrelation zwischen der Schwere und Dauer des operativen Eingriffes und der Höhe der Endotoxin- und auch der Zytokinkonzentrationen: die elektiven zeigten im Vergleich mit den Risiko-ACB-Patienten wesentlich niedrigere Werte. Die höchsten Werte fanden sich bei den Herztransplantationspatienten [59].

Einige Autoren wiesen eine Korrelation zwischen der Endotoxinämie und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation nach [45, 67]. Wie auch von Khabar et al. 1997 beschrieben fanden wir keine Abhängigkeit der Endotoxinämie von der Bypassdauer, so daß eine primäre Abhängigkeit von der Qualität der Darmdurchblutung, abhängig vom verwendeten Perfusionsmodus, postuliert werden kann [32].

In Übereinstimmung mit Casey fanden wir keine Translokation von Enterobakterien in die systemische Zirkulation bei nachgewiesener Endotoxinämie [9]. Die beiden positiven Blutkulturen, in denen koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen wurden, stammten von unterschiedlichen Patienten. In den zuvor und danach entnommenen Proben dieser Patienten zeigte sich kein Bakterienwachstum, so daß bei diesen zwei Fällen am ehesten von einer Kontamination durch ungenügende aseptische Beimpfung der Flaschen auszugehen ist.

Wie eingangs bereits erwähnt spielen die Zytokine im Rahmen der durch den kardiochirurgischen Eingriff in Verbindung mit der extrakorporalen Zirkulation ausgelösten systemischen Entzündungsreaktion eine dominierende Rolle [24, 59]. Die Zytokinbildung wird durch unterschiedliche Stimuli getriggert. Im Wesentlichen scheinen hier die Aktivierung des Komplementsystems durch die operative Gewebstraumatisierung und den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sowie das in die Zirkulation gelangende Endotoxin als Auslöser der Zytokin-Mediatorsynthese zu fungieren.

Vielfach wurden in diesem Zusammenhang vor allem die proinflammatorischen Interleukine als Marker des Ausmaßes des immunologischen Geschehens untersucht. Zu den proinflammatorischen Interleukinen zählen auch die von uns gemessenen Interleukine 6 und 8, deren Plasmakonzentrationen bekanntermaßen während bzw. nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass deutlich ansteigen [25, 63].

Bei jedem unserer Studienpatienten konnte ein Anstieg der Zytokine nachgewiesen werden. Verglichen mit der Kinetik der Endotoxinfreisetzung trat die Erhöhung der Interleukine 6 und 8 im Plasma jedoch später auf, so daß das Konzentrationsmaximum erst postoperativ, beim IL 6 drei Stunden, beim IL 8 30 Minuten nach Beendigung des Eingriffes, erreicht wurde, wie auch von anderen Autoren beschrieben [32, 50, 59, 82].

Wir fanden keine Abhängigkeit der Interleukinsynthese und -freisetzung vom Flowmodus. Die Art der Perfusion hatte keinen Effekt auf die Höhe der Interleukinkonzentration -im Gegensatz zum Endotoxin-, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht nachweisbar. Andere Untersuchungen zeigten hingegen positive Effekte auf die Entzündungsreaktion bei der Verwendung des pulsatilen Verfahrens [14, 63].

Das Ausmaß der Bildung beider Interleukine wurde jedoch signifikant durch die Dauer der extrakorporalen Zirkulation beeinflusst. IL 6 und

IL 8 erreichten signifikant höhere Werte in der Gruppe mit Bypasszeiten länger als 97 Minuten.

Diese Abhängigkeit von der Bypassdauer konnte auch von Khabar et al. und von der Arbeitsgruppe um Whitten nachgewiesen werden [32, 85].

Abschließend legen die Daten unserer Untersuchung nahe, daß die Endotoxintranslokation während extrakorporaler Zirkulation in erster Linie vom Grad der Beeinträchtigung der intestinalen Mikrozirkulation abhängig ist. Diese wird beeinflußt durch den Perfusionsmodus, die Flußrate, die Körpertemperatur, den operativen Eingriff und die Morbidität des Patienten. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation scheint bezüglich der Endotoxintranslokation keine wesentliche Einflußgröße zu sein. Im Gegensatz dazu wird die Zytokinsynthese allem voran durch Stimuli getriggert, die mit zunehmender Dauer der extrakorporalen Zirkulation vermehrt erzeugt werden. Der Kontakt mit riesigen Fremdoberflächen und die Traumatisierung der Blutbestandteile im extrakorporalem System verursachen die Aktivierung einer Vielzahl von immunologischen Mediatorsystemen im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion. In erster Linie ist hier wohl das Komplementsystem zu nennen, dessen aktivierte Komponenten inflammatorische Zellen zur Zytokinproduktion anregen [79]. Endotoxin, das an sich einen potenten Trigger der Zytokinsynthese darstellt [36], zeigt in der hier vorliegenden Untersuchung während extrakorporaler Zirkulation gleichwohl nur einen schwachen stimulatorischen Effekt, zu sehen an der geringen Korrelation zwischen den Endotoxin- und Zytokinplasmakonzentrationen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Studie war es zu klären, welchen Einfluß der Flowmodus und die Dauer der extrakorporalen Zirkulation bei kardiochirurgischen Eingriffen auf die Endotoxintranslokation aus dem Darm hat. Wir untersuchten, ob die umstrittene pulsatile Perfusion über eine Verbesserung der intestinalen Mikrozirkulation zu einer Verminderung des freiwerdenden Endotoxins führt.

Parallel hierzu wurde das Ausmaß und das zeitliche Auftreten der Bildung von Zytokinen, speziell von Interleukin 6 und 8, untersucht und die Abhängigkeit von der Endotoxinfreisetzung ausgewertet.

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 48 Erwachsenen, die sich in der Zeit von Mai bis Oktober 1996 einer elektiven kardialen Revaskularisierung und/oder Klappenimplantation unterzogen. Bei 24 Studienteilnehmern kam das pulsatile Perfusionsverfahren zur Anwendung. In den zu sieben verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach dem Eingriff entnommenen Blutproben wurden die Plasmakonzentrationen an Endotoxin und Interleukin 6 und 8 bestimmt. Um die unterschiedliche Bypasszeit zu berücksichtigen, erfolgte bei der Auswertung neben der Betrachtung der beiden Perfusionsarten eine Differenzierung zwischen den Patienten mit einer EKZ-Dauer von weniger und mehr als 97 Minuten (Median).

Die Endotoxinplasmakonzentration stieg während der extrakorporalen Zirkulation bei allen untersuchten Patienten an. 30 Minuten nach EKZ fanden sich im Vergleich zwischen nicht-pulsatiler und pulsatiler Gruppe signifikant niedrigere Spitzenwerte bei den Patienten mit pulsatilem Perfusionsverfahren. Das Ausmaß der Endotoxinämie war jedoch nicht abhängig von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation.

Mit zeitlicher Verzögerung kam es etwa eine Stunde nach Anstieg des Endotoxins zu einer Zunahme der Plasmakonzentrationen von Interleukin 6 und 8. Hier korrelierten die Spitzenwerte beider Zytokine signifikant mit der Bypasszeit, nicht aber mit dem Flowmodus. Eine Bypasszeit von mehr als 97 Minuten war mit einer deutlich höheren Konzentration sowohl von IL6, als auch von IL8 verknüpft.

Hinsichtlich der Abhängigkeit zwischen Endotoxinämie und Zytokinsynthese fand sich bei dieser Untersuchung nur eine schwache Korrelation, so daß postuliert werden muß, daß die Freisetzung von Endotoxin aus dem Intestinaltrakt während der extrakorporalen Zirkulation nicht der alleinige Auslöser der Zytokinbildung ist.

Vielmehr scheinen die veränderten Verhältnisse im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses durch den Kontakt mit riesigen Fremdoberflächen und der Traumatisierung des Blutes und seiner Bestandteile im extrakorporalen System mit zunehmender Dauer, ferner der chirurgische Eingriff an sich die maßgeblichen Stimuli zur Zytokinsynthese zu sein. Endotoxin, als potenter Stimulus bekannt, spielt als Auslöser eine eher untergeordnete Rolle.

Die ermittelten Daten legen nahe, daß die Endotoxinfreisetzung aus dem Darm während der extrakorporalen Zirkulation unmittelbar von der Qualität der intestinalen Mikrozirkulation abhängig ist, die unter anderem durch die Verwendung des pulsatilen Perfusionsmodus positiv zu beeinflussen ist. Die Dauer der EKZ zeigt keinen Einfluß.

Inwieweit die Anwendung des alternativen, vielfach kontrovers diskutierten pulsatilen Flowmodus einen positiven Effekt auf das klinische Ergebnis hat, muß Gegenstand weiterer Studien bleiben.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALSTON RP, SINGH M, MCLAREN AD: Systemic oxygen uptake during hypothermic cardiopulmonary bypass: effects of flow rate, flow character, and arterial pH. J Thorac Cardiovasc Surg 98: 757-768, 1989.
2. ANDERSEN LW, BAEK L, DEGN H, LEHD J, KRASNIK M, RASMUSSEN JP: Presence of circulating endotoxin during cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 93: 115-119, 1987.
3. ANDERSEN LW, LANDOW L, BAEK L; JANSEN E, BAKER S: Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 21: 210-217, 1993.
4. BACA I, BIEGER W, MITTMANN U, SAGGAU W, SCHMIDT-GAYK H, STORCH HH: Comparative studies on pulsatile and continuous flow during extracorporeal circulation. Effects on liver function endocrine pancreas secretion. Chir Forum Exp Klin Forsch 1979, pp49-53.
5. BERGER D, BOLKE E, HUEGEL H, SEIDELMANN M, HANNEKUM A, BEGER HG: New aspects concerning the regulation of the post-operative phase reaction during cardiac surgery. Clin Chim Acta 239(2): 121-130, 1995.

6. BLAND LA, VILLARINO ME, ARDUINO MJ, MCALLISTER SK, GORDON SM, UYEDA CT, VALDON C, POTTS D, JARVIS WR, FAVERO MS: Bacterologic and endotoxin analysis of salvaged blood used in autologous transfusions during cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 103(3): 582-588, 1992.
7. BOWLES CT, OHRI SK, KLANGSUK N, KEOGH BE, YACOUB MH, TAYLOR KM: Endotoxemia detected during cardiopulmonary bypass with a modified Limulus amoebocyte lysate assay. Perfusion 10(4): 219-228, 1995.
8. CASEY LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ-failure. Ann Thorac Surg 56: S92-96, 1993.
9. CASEY WF, HAUSER GJ, HANNALLAH RS, MIDGLEY FM, KHAN WN: Circulating endotoxin and tumor necrosis factor during pediatric cardiac surgery. Crit Care Med 20(8): 1090-1096, 1992.
10. CREMER J, MARTIN M, REDL H, BAHRAMI S, ABRAHAM C, GRAETER T, HAVERICH A, SCHLAG G, BORST HG: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg 61:1714-1720, 1996.
11. DALE HH, SCHUSTER EHJ: A double perfusion pump. J Physiol 64: 356-364, 1928.
12. DAPPER F, NEPPL H, WOZNIAK G et al.: Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion mode during extracorporeal circulation - a comparative clinical study. Thorac Cardiovasc Surg 40: 345-351, 1992.

13. DE BAKEY ME: Simple continuous-flow blood transfusion instrument. *New Orleans Med S J* 87: 386-389, 1934.
14. DRIESSEN JJ, DHAESE H, FRANSEN G, VERRELST P, RONDELEZ L, GEVAERT L, VAN BECELAERE M, SCHELSTRAETE E: Pulsatile compared with nonpulsatile perfusion using a centrifugal pump for cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. Effects on systemic haemodynamics, oxygenation, and inflammatory response parameters. *Perfusion* 10(1): 3-12, 1995.
15. FIDDIAN-GREEN RG: Gut mucosal ischemia during cardiac surgery during cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2: 389-409, 1990.
16. GAER JA, SHAW AD, WILD R, SWIFT RI, MUNSCH CM, SMITH PL, TAYLOR KM: Effect of cardiopulmonary bypass on gastrointestinal perfusion and function. *Ann Thorac Surg* 57: 371-375, 1994.
17. GARTHIRAM P, GAFFIN SL, WELLS MT, BROCKE-UTNE JG: Superior mesenteric artery occlusion shock in cats: modification of the endotoxemia by antilipopolysaccharide antibodies. *Circ shock* 19: 231-237, 1986.
18. GERCEKOGLU H, TARIM O, AGAR I, KORUKCU A, KARABULUT H, SOYDEMIR H, SOKULLU O, TOKLU H, JOHANSSON CB, YIGITER B, KOPMAN E: Effects of hypothermia on blood endogenous endotoxin levels during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 12(4): 223-227, 1997.

19. GIBBON jr JH: Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. Arch Surg 34: 1105-1131, 1937.
20. GIBBON jr JH: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 37: 171, 1954.
21. GOTO M, KUDOH K, MINAMI S, ET AL.: The renin-angiotensin-aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. Artif Organs 17: 318-322, 1993.
22. HAMULU A, ATAY Y, YAGDI T, DISCIGIL B, BAKALIM T, BUKET S, BILKAY O: Effects of flow types in cardiopulmonary bypass on gastric intramucosal pH. Perfusion 13(2): 129-135, 1998.
23. HENRY H, JOUVELET P: Appareil à transfusion du sang. Bull Acad de Med Paris 111: 312-319, 1934.
24. HILL GE, WHITTEN CW, LANDERS DF: The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. J Cardiothorac Vasc Anesth 11(3): 367-375, 1997.
25. HOLZHEIMER RG, MOLLOY RG, GÖRLACH H, WILKERT S, HEHRLEIN F: IL 6 and TNF alpha Release in Association with Neutrophil Activation after Cardiopulmonary Bypass Surgery, Infection 22(1): 37-42, 1994.

26. HORNICK P, TAYLOR K: Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11(3):310-315, 1997.
27. IMAI T, SHIGA T, SARUKI N, NISHIKAWA K, FUJITA T, MORISHITA Y: Change in plasma endotoxin titres and endotoxin neutralizing activity in the perioperative period. *Can J Anaesth* 43(8): 812-819, 1996.
28. JANSEN NJ, VAN OEVEREN W, GU YJ, VAN VLIET MH, EIJSMAN L, WILDEVUUR CR: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54: 744-747, 1992.
29. JANSEN PG, TE VELTHUIS H, OUDEMANS-VAN STRAATEN HM, BULDER ER, VAN DEVENTER SJ, STURK A, EIJSMAN L, WILDEVUUR CR: Perfusion-related factors of endotoxin release during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 8(3): 125-129, 1994.
30. JANSEN PG, TE VELTHUIS H, HUYBREGTS RA, PAULUS R, BULDER ER, VAN DER SPOEL HI, BEZEMER PD, SLAATS EH, EIJSMAN L, WILDEVUUR CR: Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 829-834, 1995.
31. KAUL TK, SWAMINATHAN R, CHATRATH RR, WATSON DA: Vasoactive pressure hormones during and after cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 13: 293-299, 1990.

32. KHABAR KS, ELBARBARY MA, KHOUQEER F, DEVOL E, AL-GAIN S, AL-HALEES Z: Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 85(1): 97-103, 1997.
33. KIRKLIN JW, DONALD DE, HARSHBARGER HG, HETZEL PS, PATRICK RT, SWAN HJC, WOOD EH: Studies in extracorporeal circulation. Applicability of a Gibbon-type pump-oxygenator to human intracardiac surgery: forty cases. *Ann Surg* 144: 2-15, 1956.
34. KIRKLIN JK, WESTABY S, BLACKSTONE E, KIRKLIN JW, CHENOWETH DE, PACIFICO AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 845-856, 1983.
35. KNOTHE CH, BOLDT J, ZICKMANN, KONSTANTINOV S, DICK P, DAPPER F, HEMPELMANN G: Influence of different flow modi during extracorporeal circulation on endothelial-derived vasoactive substances. *Perfusion* 10(4):229-236, 1995.
36. KREUTZ M, ACKERMANN U, HAUSCHILDT S, KRAUSE SW, RIEDEL D, BESSLER W, ANDREESEN R: A comparative analysis of cytokine production and tolerance induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharides and *Staphylococcus aureus* in human monocytes. *Immunology* 92(3): 396-401, 1997.
37. LANDOW L, ANDERSEN LW: Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 38(7): 626-639, 1994.

38. LEE JJ, TYML K, MENKIS AH, NOVICK RJ, MCKENZIE FN:
Evaluation of pulsatile and nonpulsatile flow in capillaries of goat skeletal muscle using intravital microscopy. *Microvasc Res* 48(3): 316-327, 1994.
39. LEVINE FH, PHILLIPS HR, CARTER JE, ET AL.: The effect of pulsatile perfusion on preservation of left ventricular function after aortocoronary bypass grafting. *Circulation* 64(Suppl): II40-44, 1981.
40. LOICK HM, MOLLHOFF T, BERENDES E, HAMMEL D, VAN AKEN H: Influence of enoximone on systemic and splanchnic oxygen utilization and endotoxin release following cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 23(3): 267-275, 1997.
41. LOUAGIE YA, GONZALEZ M, COLLARD E, ET AL.: Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 1628-1638, 1992.
42. MANDELBAUM I, BERRY J, SILBERT M, BURNS WH, ROTHE C: Regional blood flow during pulsatile and nonpulsatile perfusion. *Arch Surg* 91: 771-774, 1965.
43. MANY M, SOROFF HS, BIRTWELL WC, GIRON F, WISE H, DETERLING jr RA: The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow. Effects on renal function. *Arch Surg* 95: 762-767, 1967.
44. MATHIE RT: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 21(2suppl): 72-76, 1993.

45. MARTINEZ-PELLUS AE, MERINO P, BRU M, CANOVAS J, SELLER G, SAPINA J, FUENTES T, MORO J: Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 23: 1251-1257, 1997.
46. MARTINEZ-PELLUS AE, MERINO P, BRU M, CONEJERO R, SELLER G, MUNOZ C, FUENTES T, GONZALEZ G, ALVAREZ B: Can selektive digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med* 21(11): 1684-1691, 1993.
47. MCNICOL L, ANDERSEN LW, LIU G, DOOLAN L, BAEK L: Markers of splanchnic perfusion and intestinal translocation of endotoxins during cardiopulmonary bypass: effects of dopamine and milrinone. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13(3): 292-298, 1999.
48. MINAMI K, KÖRNER MM, VYSKA K, KLEESIEK K, KNOBL H, KÖRFER R: Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 82-91, 1990.
49. MINAMI K, DRAMBURG W, NOTOHAMIPRODJO G, KORFER R: Effects of pulsatile perfusion on perioperative morbidity and mortality in high-risk patients. In Minami K, Korfer R, Wada J, eds. *Cardio-thoracic surgery. What is new in current practice.* Amsterdam: Elsevier: 67-75, 1992.

50. MISOPH M, BABIN-EBELL J: Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels* 12(3): 119-127, 1997.
51. MORRISON DC, RYAN JL: Endotoxins and disease mechanisms. *Annu Rev Med* 38: 417-432, 1987.
52. MURKIN JM, MARTZKE JS, BUCHAN AM, BENTLEY C, WONG CJ: A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 340-348, 1995.
53. MYLES P, BUCKLAND M, CANNON G, BUJOR M, ANDERSON J, SALAMONSEN B, DAVIS B: The association among gastric mucosal pH, endotoxemia, and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10(2):195-200, 1996.
54. NAGAOKA H, INNAMI R, ARAI H: Effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the renin -angiotensin-aldosterone system following open heart surgery. *Jpn J Surg* 18: 390-396, 1988.
55. NAKAYAMA K, TAMIYA T, YAMAMOTO K, IZUMI T, AKIMOTO S, HASHIZUME S, IMORI T, ODAKA M, YAZAWA C: High-amplitude pulsatile pump in extracorporeal circulation with particular reference to hemodynamics. *Surgery* 54: 798-809, 1963.

56. NEUHOF H: Zur pathogenetischen Bedeutung der klassischen Kaskadensysteme und des Arachidonsäure-Metabolismus bei der Entstehung des akuten Atemnotsyndroms (ARDS - Schocklunge). *medwelt* 35: 1457-1462, 1984.
57. NEUHOF H: Zur Rolle der Mediatoren bei der Sepsis. *Intensivmed* 26 (Suppl.1): 3-9, 1989.
58. NEUHOF H: Actions and Interactions of mediator systems and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 35 (Suppl.95): 7-14, 1991.
59. NEUHOF H, SOEPARWATA R, NEUHOF C, SCHELD H: Zur pathophysiologischen Rolle von Zytokinen beim kardiopulmonalen Bypass. *Infusionsther Transfusionsmed* 23(suppl 4): 22-28, 1996.
60. NIEMAN G, SEARLES B, CARNEY D, MCCANN U, SCHILLER H, LUTZ C, FINCK C, GATTO LA, HODELL M, PICONE A: Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: a review of pathogenesis and treatment. *J Extra Corpor Technol* 31(4): 202-210, 1999.
61. NILSSON L, KULANDER L, NYSTROM SO, ERIKSSON O: Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100(5): 777-780, 1990.
62. OHRI SK, BOWLES CW, MATHIE RT, LAWRENCE DR, KEOGH BE, TAYLOR KM: Effect of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. *Ann Thorac Surg* 64: 163-170, 1997.

63. ORIME Y, SHIONO M, HATA H, YAGI S, TSUKAMOTO S, OKUMARA H, NAKATA K, KIMURA S, HATA M, SEZAI A, SEZAI Y: Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 23(6):508-512, 1999.
64. PEARSON FC, WEDRY ME, BOHON J, DABBAH R: Relative potency of "environmental" endotoxin as measured by the Limulus amoebocyte lysate test and the USP rabbit pyrogen test. New York: Alan R. Liss: 65-77, 1982.
65. QUIGLEY RL, CAPLAN MS, PERKINS JA, ARENTZON CE, ALEXANDER JC, KUEHN BE, HOFF WJ, WALLOCK ME: Cardiopulmonary bypass with adequate flow and perfusion pressures prevents endotoxemia and pathologic cytokine production. *Perfusion* 10(1): 27-31, 1995.
66. RIDDINGTON DW, VENKATESH B, BOIVIN CM, BONSER RS, ELLIOTT TS, MARSHALL T, MOUNTFORD PJ, BION JF: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 275: 1007-1012, 1996.
67. ROCKE DA, GAFFIN SL, WELLS MT, KOEN Y, BROCK-UTINE JG: Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93: 832-837, 1987.
68. RUTENBURG S, SKARNES R, PALMERIO C, FINE J: Detoxification of endotoxin by perfusion of liver and spleen. *Proc Soc Exp Biol Med* 125: 455-459, 1987.

69. SABLÖTZKI A, DEHNE MG, MANN V, GÖRLACH G, MUHLING J, ZICKMANN B, HEMPELMANN G: Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 47: 26-31, 1999.
70. SINGH RKK, BARRATT-BOYES BGF, HARRIS EA: Does pulsatile flow improve perfusion during hypothermic cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 79: 827-832, 1990.
71. SUBRAMANIAN V, MCLEOD J, GANS H: Effect of extracorporeal circulation on reticuloendothelial function. Experimental evidence for impaired reticuloendothelial function following cardiopulmonary bypass in rats. *Surgery* 64:775-784, 1968.
72. TAGGART DP, SUNDARAM S, MCCARTNEY C, BOWMAN A, MCINTYRE H, COURTNEY JM, WHEATLEY DJ: Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg* 57:376-382, 1994.
73. TAHEDA J: Experimental study of peripheral circulation during extracorporeal circulation with a special reference to a comparison of pulsatile flow with nonpulsatile flow. *Arch Jpn Chir* 29: 1407-1412, 1960.
74. TAO W, ZWISCHENBERGER JB, NGUYEN TT, VERTREES RA, MCDANIEL LB, NUTT LK, HERNDON DN, KRAMER GC: Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110(3): 819-828, 1995.

75. TAYLOR KM, BAIN WH, RUSSELL M et al: Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass. *Thorax* 34: 594-598, 1979.
76. TAYLOR KM, BAIN WH, DAVIDSON KG, TURNER MA: Comparative clinical study of pulsatile and non-pulsatile perfusion in 350 consecutive patients. *Thorax* 37: 324-330, 1982.
77. TAYLOR KM: Pulsatile and non-pulsatile perfusion in cardiac surgery: the continuing controversy. *Perfusion* 3:1-16, 1988.
78. THOMPSON T, MINAMI K, DRAMBURG W, VYSKA K, KOERFER R: The influence of pulsatile and nonpulsatile extracorporeal circulation on fluid retention following coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 7:201-211, 1992.
79. VAN DEN BERG RH, FABER-KROL MC, SIM RB, DAHA MR: The first subcomponent of complement, C1q; triggers the production of IL-8, IL-6, and monocyte chemoattractant peptide-1 by human umbilical vein endothelial cells. *J Immunol* 161(12): 6924-6930, 1998.
80. WAN S, LECLERC JL, VINCENT JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112: 676-692, 1997.
81. WAN S, LECLERC JL, VINCENT JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantations. *Ann Thorac Surg* 63(1): 269-276, 1997.

82. WAN S, DESMET JM, BARVAIS L, GOLDSTEIN M, VINCENT JL, LECLERC JL: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 806-811, 1996.
83. WATARIDA S, MORI A, ONOE M, TABATA R, SHIRAISHI S, SUGITA T, NOJIMA T, NAKAJIMA T, MATSUNO S: A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 620-625, 1994.
84. WELCH M, DOUGLAS JT, SMYTH JV, WALKER MG: Systemic endotoxaemia and fibrinolysis during aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 9(2): 228-232, 1995.
85. WHITTEN CW; HILL GE, IVY R, GREILICH PE, LIPTON JM: Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg* 86: 28-33, 1998.
86. ZENKER R, HEBERER G, GEHL H, BORST HG, BEER R, YEH YH: Zur Aufrechterhaltung der Organfunktion und des Stoffwechsels im extrakorporalen Kreislauf. *Arch Klin Chir* 289: 294-309, 1958.

7. ANHANG

Endotoxin-Konzentration im Plasma (pg/ml)

Nicht-pulsatiler Perfusionsmodus

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 15 | 1,07 | 1,59 | 0,41 | 0,0 | 5,9 |
| 2 | 15 | 1,35 | 2,24 | 0,58 | 0,0 | 7,5 |
| 3 | 15 | 2,96 | 4,87 | 1,26 | 0,0 | 18,4 |
| 4 | 15 | 10,59 | 5,32 | 1,37 | 4,0 | 22,4 |
| 5 | 15 | 11,26 | 5,51 | 1,42 | 4,4 | 25,8 |
| 6 | 14 | 8,17 | 3,07 | 0,82 | 3,2 | 12,2 |
| 7 | 14 | 3,75 | 4,92 | 1,32 | 0,0 | 19,9 |

Endotoxin-Konzentration im Plasma (pg/ml)

Pulsatiler Perfusionsmodus

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 15 | 0,85 | 0,87 | 0,22 | 0,0 | 3,2 |
| 2 | 15 | 1,79 | 2,67 | 0,69 | 0,0 | 9,8 |
| 3 | 15 | 3,52 | 4,17 | 1,08 | 0,0 | 14,6 |
| 4 | 15 | 8,1 | 5,09 | 1,31 | 0,0 | 17,4 |
| 5 | 15 | 8,25 | 4,54 | 1,17 | 3,0 | 18,8 |
| 6 | 15 | 6,71 | 5,85 | 1,51 | 0,0 | 24,2 |
| 7 | 15 | 2,97 | 2,43 | 0,63 | 0,0 | 8,5 |

Endotoxin-Konzentration im Plasma (pg/ml)

EKZ-Dauer \leq 97 Minuten

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 10 | 1,38 | 1,10 | 0,35 | 0,0 | 3,2 |
| 2 | 10 | 1,43 | 2,36 | 0,75 | 0,0 | 7,5 |
| 3 | 10 | 2,46 | 2,79 | 0,88 | 0,0 | 7,6 |
| 4 | 10 | 9,36 | 6,56 | 2,08 | 0,0 | 22,4 |
| 5 | 10 | 9,32 | 6,87 | 2,17 | 3,0 | 25,8 |
| 6 | 10 | 5,38 | 3,23 | 1,02 | 0,0 | 10,2 |
| 7 | 10 | 2,54 | 1,39 | 0,44 | 1,3 | 5,1 |

Endotoxin-Konzentration im Plasma (pg/ml)

EKZ-Dauer > 97 Minuten

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 20 | 0,75 | 1,31 | 0,29 | 0,0 | 5,9 |
| 2 | 20 | 1,64 | 2,53 | 0,56 | 0,0 | 9,8 |
| 3 | 20 | 3,63 | 5,12 | 1,15 | 0,0 | 18,4 |
| 4 | 20 | 9,34 | 4,69 | 1,05 | 1,8 | 19,0 |
| 5 | 20 | 9,98 | 4,32 | 0,97 | 3,2 | 18,8 |
| 6 | 19 | 8,49 | 5,05 | 1,16 | 0,0 | 24,2 |
| 7 | 19 | 3,77 | 4,57 | 1,05 | 0,0 | 19,9 |

Interleukin 6-Konzentration im Plasma (pg/ml)

EKZ-Dauer \leq 97 Minuten

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 5,25 | 9,02 | 1,84 | 0,0 | 35,0 |
| 2 | 24 | 6,54 | 11,49 | 2,35 | 0,0 | 37,0 |
| 3 | 24 | 8,04 | 13,39 | 2,73 | 0,0 | 55,0 |
| 4 | 24 | 25,54 | 24,22 | 4,94 | 0,0 | 68,0 |
| 5 | 24 | 62,29 | 49,30 | 10,06 | 21,0 | 230,0 |
| 6 | 23 | 210,91 | 88,48 | 18,45 | 59,0 | 449,0 |
| 7 | 24 | 104,08 | 65,56 | 13,38 | 34,0 | 278,0 |

Interleukin 6-Konzentration im Plasma (pg/ml)

EKZ-Dauer $>$ 97 Minuten

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Minim- um | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 4,88 | 11,13 | 2,27 | 0,0 | 45,0 |
| 2 | 24 | 6,21 | 11,67 | 2,38 | 0,0 | 43,0 |
| 3 | 24 | 5,17 | 9,55 | 1,95 | 0,0 | 38,0 |
| 4 | 24 | 60,00 | 53,47 | 10,92 | 13,0 | 233,0 |
| 5 | 24 | 206,08 | 233,07 | 47,57 | 57,0 | 919,0 |
| 6 | 21 | 339,05 | 223,06 | 48,68 | 126,0 | 1021,0 |
| 7 | 21 | 104,95 | 56,16 | 12,26 | 48,0 | 250,0 |

Interleukin 6-Konzentration im Plasma (pg/ml)

Nicht-pulsatiler Perfusionsmodus

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 6,42 | 11,28 | 2,30 | 0,0 | 45,0 |
| 2 | 24 | 9,79 | 13,73 | 2,80 | 0,0 | 43,0 |
| 3 | 24 | 8,29 | 11,17 | 2,28 | 0,0 | 38,0 |
| 4 | 24 | 40,13 | 33,99 | 6,94 | 0,0 | 142,0 |
| 5 | 24 | 139,63 | 202,30 | 41,30 | 23,0 | 919,0 |
| 6 | 22 | 226,32 | 115,07 | 24,53 | 59,0 | 542,0 |
| 7 | 21 | 103,10 | 56,27 | 12,28 | 34,0 | 250,0 |

Interleukin 6-Konzentration im Plasma (pg/ml)

Pulsatiler Perfusionsmodus

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 3,71 | 8,61 | 1,76 | 0,0 | 35,0 |
| 2 | 24 | 2,96 | 7,45 | 1,52 | 0,0 | 35,0 |
| 3 | 24 | 4,92 | 12,00 | 2,45 | 0,0 | 55,0 |
| 4 | 24 | 45,42 | 53,81 | 10,98 | 0,0 | 233,0 |
| 5 | 24 | 128,75 | 162,94 | 33,26 | 21,0 | 812,0 |
| 6 | 21 | 284,33 | 151,57 | 33,07 | 90,0 | 763,0 |
| 7 | 24 | 105,71 | 65,46 | 13,36 | 43,0 | 278,0 |

Interleukin 8-Konzentration im Plasma (pg/ml)

EKZ-Dauer \leq 97 Minuten

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 4,33 | 13,70 | 2,80 | 0,0 | 55,0 |
| 2 | 24 | 6,58 | 20,74 | 4,23 | 0,0 | 100,0 |
| 3 | 24 | 6,63 | 15,83 | 3,23 | 0,0 | 61,0 |
| 4 | 24 | 7,17 | 15,53 | 3,17 | 0,0 | 52,0 |
| 5 | 24 | 21,25 | 49,96 | 10,20 | 0,0 | 240,0 |
| 6 | 23 | 22,78 | 57,65 | 12,02 | 0,0 | 262,0 |
| 7 | 24 | 2,92 | 10,70 | 2,18 | 0,0 | 52,0 |

Interleukin 8-Konzentration im Plasma (pg/ml)

EKZ-Dauer $>$ 97 Minuten

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 2 | 24 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 3 | 24 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 4 | 23 | 33,22 | 67,13 | 14,0 | 0,0 | 296,0 |
| 5 | 23 | 64,87 | 118,91 | 24,79 | 0,0 | 491,0 |
| 6 | 23 | 51,35 | 94,60 | 19,73 | 0,0 | 447,0 |
| 7 | 21 | 14,38 | 32,67 | 7,13 | 0,0 | 128,0 |

Interleukin 8-Konzentration im Plasma (pg/ml)

Nicht-pulsatiler Perfusionsmodus

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 2,29 | 11,23 | 2,29 | 0,0 | 55,0 |
| 2 | 24 | 4,17 | 20,41 | 4,17 | 0,0 | 100,0 |
| 3 | 24 | 4,0 | 14,08 | 2,87 | 0,0 | 61,0 |
| 4 | 23 | 17,09 | 35,27 | 7,35 | 0,0 | 117,0 |
| 5 | 23 | 39,39 | 101,82 | 21,23 | 0,0 | 491,0 |
| 6 | 23 | 32,26 | 93,86 | 19,57 | 0,0 | 447,0 |
| 7 | 21 | 4,76 | 16,80 | 3,67 | 0,0 | 77,0 |

Interleukin 8-Konzentration im Plasma (pg/ml)

Pulsatiler Perfusionsmodus

| MZP | Proben | Mittelwert | Standard- Abweichung | Standard- Fehler | Mini- mum | Maxi- mum |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| 1 | 24 | 2,04 | 8,46 | 1,73 | 0,0 | 41,0 |
| 2 | 24 | 2,42 | 5,87 | 1,20 | 0,0 | 22,0 |
| 3 | 24 | 2,63 | 8,61 | 1,76 | 0,0 | 37,0 |
| 4 | 24 | 22,63 | 60,76 | 12,40 | 0,0 | 296,0 |
| 5 | 24 | 45,67 | 84,00 | 17,15 | 0,0 | 342,0 |
| 6 | 23 | 41,87 | 61,98 | 12,92 | 0,0 | 262,0 |
| 7 | 24 | 11,33 | 28,99 | 5,92 | 0,0 | 128,0 |

8. DANKSAGUNGEN

Herrn Prof. Dr. H. Neuhof danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die gute Betreuung sowie die stets vorhandene Hilfsbereitschaft und Offenheit. Gleichfalls geht mein Dank an Frau Dr. C. Neuhof, mit deren Unterstützung und Anregung jederzeit zu rechnen war, und an Frau Prof. Dr. M. Jochum für die gute Zusammenarbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei Frau T. Wieth, Frau A. Weber und Herrn H. Michnacs und allen anderen Mitarbeitern des Labors für experimentelle Medizin der Medizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen für die vielen Hilfen und insbesondere die Ermunterungen und freundliche Arbeitsatmosphäre bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt allen beteiligten Anästhesisten, Schwestern und Pfleger im OP und der Intensivstation und vor allem den Kardiotechnikern, ohne deren Mithilfe und Geduld diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Herrn Prof. Dr. F. Dapper danke ich herzlich für das Initiieren und Möglichmachen dieser Studie und die gute Betreuung -zusammen mit Herrn Dr. J. Kroll - während des klinischen Teils.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie für ihre unermüdliche Unterstützung und Motivation und bei Daniel, der mir immer tatkräftig im Kampf gegen den Computer zur Seite stand, bedanken.

9. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

| | |
|---------------|-----------------|
| Name | Jutta Wendling |
| Geburtsdatum | 12. August 1973 |
| Geburtsort | Lich |
| Nationalität | deutsch |
| Familienstand | ledig |

Schulbildung

| | |
|-----------|---------------------------------------|
| 1979-1983 | Besuch der Korczakschule in Gießen |
| 1983-1985 | Besuch der Pestalozzischule in Gießen |
| 1985-1992 | Besuch der Liebigschule in Gießen |
| 1992 | Abitur |

Berufsausbildung

| | |
|------------------|--|
| 10/1992 | Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen |
| 09/1994 | Ärztliche Vorprüfung |
| 08/1995 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 04/1998 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 05/1999 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 11/1999 - 4/2001 | Ärztin im Praktikum bei Herrn Prof. Dr. med. K. H. Muhrer in der chirurgischen Abteilung des Ev. Krankenhauses in Gießen |
| seit 6/2001 | Assistenzärztin in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M. (Leiter: Prof. Dr. med. D. Jonas). |